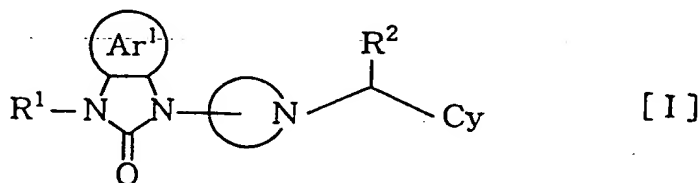




特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 C07D 401/04, 403/04, 453/06, A61K 31/415, 31/435, 31/445</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO98/54168</p> <p>(43) 国際公開日 1998年12月3日 (03.12.98)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP98/02335</p> <p>(22) 国際出願日 1998年5月27日 (27.05.98)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平9/157913 1997年5月30日 (30.05.97) JP 特願平9/191859 1997年7月2日 (02.07.97) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP] 〒103-8416 東京都中央区日本橋本町2丁目2番3号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてののみ) 尾崎諭司(OZAKI, Satoshi) [JP/JP] 川元 博(KAWAMOTO, Hiroshi) [JP/JP] 伊藤良樹(ITO, Yoshiki) [JP/JP] 林 恭子(HAYASHI, Kyoko) [JP/JP] 岩沢善一(IWASAWA, Yoshikazu) [JP/JP] 〒300-2611 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内 Ibaraki, (JP)</p>		<p>平野かおり (HIRANO, Kaori) [JP/JP] 〒300-1151 茨城県稲敷郡阿見町大字荒川沖944番地13 Ibaraki, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54) Title: 2-OXOIMIDAZOLE DERIVATIVES</p> <p>(54) 発明の名称 2-オキシイミダゾール誘導体</p> <div style="text-align: center;"> <p>(I) (a) (b)</p> </div> <p>(57) Abstract</p> <p>Compounds represented by general formula (I), their salts or esters; processes for producing the same; and analgesics, antagonists against tolerance to narcotic analgesics typified by morphine, antagonists against dependence on narcotic analgesics typified by morphine, analgesic enhancers, antiobestics, drugs for ameliorating brain function, remedies for schizophrenia, remedies for Parkinson's disease, remedies for chorea, antidepressive drugs, remedies for diabetes insipidus, remedies for polyuria, or remedies for hypotension, each drug containing the above compounds as the active ingredient. In said formula, (a) represents an optionally substituted aromatic carbon ring or heterocycle; Cy represents an optionally substituted, mono-, di- or tricyclic C₃₋₂₀ aliphatic carbon ring; (b) represents an optionally substituted, mono- or di-cyclic C₃₋₁₄ aliphatic heterocycle containing nitrogen; R¹ represents hydrogen, lower alkenyl, lower alkynyl, lower cycloalkyl, amino, lower alkylamino, di(lower alkyl)amino, hydroxy, lower alkoxy, carboxy, lower alkoxy-carbonyl, carbamoyl, lower alkylcarbamoyl, di(lower alkyl)carbamoyl or optionally substituted lower alkyl; and R² represents hydrogen or lower alkyl.</p>		

本発明は一般式 [I]



[式中、



は置換基を有していてもよい芳香族炭素又は複素環を；Cyは置換基を有していてもよい炭素数3ないし20の1、2又は3環性脂肪族炭素環基を；



は置換基を有していてもよい炭素数3ないし14の1又は2環性脂肪族含窒素複素環基を；R¹は水素原子、低級アルケニル基、低級アルキニル基、シクロ低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基若しくはジ低級アルキルカルバモイル基を意味するか、又は置換基を有していてもよい低級アルキル基を；R²は水素原子又は低級アルキル基を意味する]で表される化合物、その塩又はエステル及びそれらの製造法並びにそれらを有効成分とする鎮痛薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬依存性克服薬、鎮痛作用増強薬、抗肥満薬、脳機能改善薬、精神分裂症治療薬、パーキンソン病治療薬、舞蹈病治療薬、抗うつ薬、尿崩症治療薬、多尿症治療薬又は低血圧治療薬に関する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AL アルバニア
AM アルメニア
AU オーストラリア
AT オーストリア
AZ アゼルバイジャン
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ
BB バルバドス
BE ベルギー
BF ブルキナ・ファソ
BG ブルガリア
BJ ベナン
BR ブラジル
BY ベラルーシ
CA カナダ
CF 中央アフリカ
CG コンゴ
CH スイス
CI コートジボアール
CM カメルーン
CN 中国
CU キューバ
CY キプロス
CZ チェコ
DE ドイツ
DK デンマーク
EE エストニア
ES スペイン

FI フィンランド
FR フランス
GB ガボン
GE 英国
GD グレナダ
GE グルジア
GH ガーナ
GM ガンビア
GN ギニア
GW ギニア・ビサウ
GR ギリシャ
HR クロアチア
HU ハンガリー
ID インドネシア
IE アイルランド
IL イスラエル
IS アイスランド
IT イタリア
JP 日本
KE ケニア
KG キルギスタン
KP 北朝鮮
KR 韓国
KZ カザフスタン
LC セントルシア
LI センチネール
LK スリランカ

LR リベリア
LS レソト
LT リトアニア
LU ルクセンブルグ
LV ラトヴィア
MC モナコ
MD モルドヴァ
MG マダガスカル
MK マケドニア
ML マリ
MN モンゴル
MR モリタニア
MW マラウイ
MX メキシコ
NE ニジェール
NL オランダ
NO ノールウェー
NZ ニュージーランド
PL ポーランド
PT ポルトガル
RO ルーマニア
RU ロシア
SD スーダン
SE スウェーデン
SG シンガポール
SI スロベニア

SK スロヴァキア
SL シェラ・レオネ
SN セネガル
SZ スワジランド
TD チャード
TG トーゴ
TJ タジキスタン
TM トルクメニスタン
TR トルコ
TT トリニダード・トバゴ
UA ウクライナ
UG ウガンダ
US 米国
UZ ウズベキスタン
VN ヴェトナム
YU ニューユーラシア
ZW ジンバブエ

明 細 書

2-オキシイミダゾール誘導体

5

技 術 分 野

本発明は医薬の分野において有用である。更に詳しくは、本発明の2-オキシイミダゾール誘導体は、ノシセプチン受容体ORL1へのノシセプチンの結合を阻害する作用を有し、鎮痛薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬依存性克服薬、鎮痛作用増強薬、抗肥満薬、脳機能改善薬、精神分裂症治療薬、パーキンソン病治療薬、舞踏病治療薬、抗うつ薬、尿崩症治療薬、多尿症治療薬又は低血圧治療薬として有用である。

15

背 景 技 術

ノシセプチン (orphanin FQと同一物質) はオピオイドペプチドと類似の構造を持つ17アミノ酸よりなるペプチドである。ノシセプチンは侵害刺激に対する反応性の増強活性、食欲増進活性、空間学習能力を低下させる活性、古典的オピエイト作動薬の鎮痛作用に対する拮抗作用、ドーパミン放出抑制作用、水利尿作用、血管拡張作用、全身血圧降下作用などを有しており、脳内でノシセプチン受容体ORL1を介して痛みや食欲の調節又は記憶・学習等に関与していると考えられている [ネイチャー (Nature)、377巻、532頁 (1995年); ソサイエティー・フォー・ニューロサイエンス (Society for Neuroscience)、22巻、455頁 (1996年); ニューロレポート (NeuroReport)、8巻、423頁 (1997年); ヨーロピアン・ジャーナル・オブ・ニューロサイエンス (Eur.J.Neuroscience)、9巻、194頁 (1997年); ニューロサイエンス (Neuroscience)、75巻、1頁及び333頁 (1996年); ライフ・サイエンス (Life Sciences)、60巻、PL15頁及びPL141頁 (1997年) 等参照]。また、ノシセプチン受容体ORL1の発現が阻止されたノックアウト・マウスにおいては、モルヒネ耐性が減弱されることが知られている [ニュー

30

ロサイエンス・レターズ (Neuroscience Letters)、237 巻、136 頁 (1997 年) 等参照]。

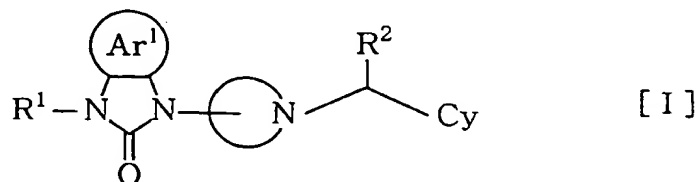
したがって、ノシセプチン受容体 ORL1 へのノシセプチンの結合を特異的に阻害する物質は、癌性疼痛、術後疼痛、偏頭痛、痛風、慢性リウマチ、慢性疼痛、神経痛等の痛みを伴う疾患に対する鎮痛薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬依存性克服薬、鎮痛作用増強薬、抗肥満薬、脳機能改善薬、精神分裂症治療薬、パーキンソン病治療薬、舞踏病治療薬、抗うつ薬、尿崩症治療薬、多尿症治療薬又は低血圧治療薬として有用であることが期待できる。

本発明化合物と構造的に類似する化合物は、国際公開 WO96/13262 号公報等の開示されている。しかしながら、本発明化合物については何ら具体的の開示も示唆もされておらず、また、ノシセプチン受容体 ORL1 へのノシセプチンの結合を阻害する作用についても全く記載されていない。

発 明 の 開 示

本発明の目的は、ノシセプチン受容体 ORL1 へのノシセプチンの結合を阻害する作用を有する新規な鎮痛薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬依存性克服薬、鎮痛作用増強薬、抗肥満薬、脳機能改善薬、精神分裂症治療薬、パーキンソン病治療薬、舞踏病治療薬、抗うつ薬、尿崩症治療薬、多尿症治療薬又は低血圧治療薬を提供することである。

本発明者らは、一般式 [I]



[式中、



はハロゲン原子、低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低

級アルキルアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基及びカルボキシル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい芳香族炭素又は複素環を； Ar^2 はハロゲン原子、低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基及びカルボキシル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい芳香族炭素又は複素環基を；Cyはハロゲン原子、低級アルキリデン基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基及び R^4 で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい炭素数3ないし20の1、2又は3環性脂肪族炭素環基を；

10



はハロゲン原子、低級アルキリデン基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及び R^3 で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい炭素数3ないし14の1又は2環性脂肪族含窒素複素環基を； R^1 は水素原子、低級アルケニル基、低級アルキニル基、シクロ低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基若しくはジ低級アルキルカルバモイル基を意味するか、又はハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、(低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、(ジ低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、(低級アルキルカルバモイル)アミノ基、(ジ低級アルキルカルバモイル)アミノ基、水酸基、低級アルコキシ基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及び Ar^2 で表される基からなる群より選ばれる置換

30

基を有していてもよい低級アルキル基を； R^2 は水素原子又は低級アルキル基を； R^3 はアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、（低級アルキルアミノ）スルホニルアミノ基、（ジ低級アルキルアミノ）スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、（低級アルキルカルバモイル）アミノ基、（ジ低級アルキルカルバモイル）アミノ基、水酸基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、芳香族複素環基及び R^5 で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基を； R^4 は炭素数3ないし10のシクロアルキル基及び芳香族炭素又は複素環基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基を； R^5 は芳香族炭素又は複素環基を有していてもよい、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基又は低級アルコキシ基を意味する]で表される化合物がノシセプチン受容体に対して高い親和性を有し、ノシセプチンの作用を阻害することにより、例えば癌性疼痛、術後疼痛、偏頭痛、痛風、慢性リウマチ、慢性疼痛、神経痛等の痛みを伴う疾患に対する鎮痛薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬依存性克服薬、鎮痛作用増強薬、抗肥満薬、脳機能改善薬、精神分裂症治療薬、パーキンソン病治療薬、舞踏病治療薬、抗うつ薬、尿崩症治療薬、多尿症治療薬又は低血圧治療薬として有用であることを見出し本発明を完成した。

本発明は、一般式 [I] で表される化合物、その塩又はエステル並びにその製造法及び用途に関する。

本明細書に記載された記号及び用語について説明する。

「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。

「低級アルキル基」とは、炭素数1ないし6の直鎖状又は分岐状のアルキル基を意味し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-

メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、ヘキシ
ル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-
メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2,
2-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、
5 1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1-エ
チル-1-メチルプロピル基等が挙げられる。

「低級アルキルアミノ基」とは、前記低級アルキル基によりモノ置換された
アミノ基を意味し、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミ
ノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、sec-ブチルアミノ基、
10 tert-ブチルアミノ基等が挙げられる。

「ジ低級アルキルアミノ基」とは、前記低級アルキル基によりジ置換された
アミノ基を意味し、例えばジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、エチルメ
チルアミノ基、ジプロピルアミノ基、メチルプロピルアミノ基、ジイソプロ
ピルアミノ基等が挙げられる。

15 「低級アルコキシ基」とは、前記低級アルキル基を有するアルコキシ基、即
ち、炭素数1ないし6のアルコキシ基を意味し、例えばメトキシ基、エトキシ
基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、tert-
ブトキシ基、ペンチルオキシ基等が挙げられる。

「芳香族炭素環」とは、ベンゼン環、ナフタレン環又はアントラセン環を意
20 味する。

「芳香族複素環」とは、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群より、
同一若しくは異なって選ばれる1若しくは2以上、好ましくは1ないし3の複
素原子を含有する5員若しくは6員の単環式芳香族複素環又は該単環式芳香
族複素環と前記芳香族炭素環が縮合した、若しくは同一若しくは異なる該単
25 環式芳香族複素環が互いに縮合した縮合環式芳香族複素環を意味し、例えば
ピロール環、フラン環、チオフェン環、イミダゾール環、ピラゾール環、チ
アゾール環、イソチアゾール環、オキサゾール環、イソオキサゾール環、ト
リアゾール環、テトラゾール環、オキサジアゾール環、チアジアゾール環、ピ
リジン環、ピラジン環、ピリミジン環、ピリダジン環、インドール環、ベン
30 ゾフラン環、ベンゾチオフェン環、ベンゾイミダゾール環、ベンゾオキサゾー

ル環、ベンゾイソオキサゾール環、ベンゾチアゾール環、ベンゾイソチアゾール環、インダゾール環、プリン環、キノリン環、イソキノリン環、フタラジン環、ナフチリジン環、キノキサリン環、キナゾリン環、シンノリン環、プテリジン環等が挙げられる。

5 「芳香族炭素環基」とは、前記芳香族炭素環から形成される基を意味し、フェニル基、ナフチル基又はアントリル基を意味する。

「芳香族複素環基」とは、前記芳香族複素環から形成される基を意味し、例えばピロリル基、フリル基、チエニル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、インドリル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾイソチアゾリル基、インダゾリル基、プリニル基、キノリル基、イソキノリル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、プテリジニル基等が挙げられる。

「低級アルキリデン基」とは、炭素数1ないし6の直鎖状又は分岐状のアルキリデン基を意味し、例えばメチレン基、エチリデン基、プロピリデン基、イソプロピリデン基、ブチリデン基等が挙げられる。

20 「低級アルケニル基」とは、炭素数2ないし6の直鎖又は分岐状のアルケニル基を意味し、例えばビニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、イソプロペニル基、3-ブテニル基、2-ブテニル基、1-ブテニル基、1-メチル-2-プロペニル基、1-メチル-1-プロペニル基、1-エチル-1-エテニル基、2-メチル-2-プロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、3-メチル-2-ブテニル基、4-ペンテニル基等が挙げられる。

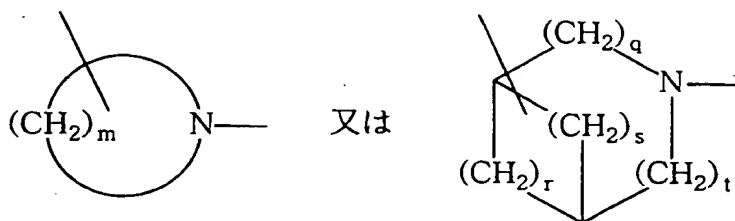
25 「低級アルキニル基」とは、炭素数2ないし6の直鎖又は分岐状のアルキニル基を意味し、例えばエチニル基、2-プロピニル基、1-メチル-2-プロピニル基、2-ブチニル基、1-メチル-2-ブチニル基、2-ペンチニル基等が挙げられる。

30 「シクロ低級アルキル基」とは、炭素数3ないし6のシクロアルキル基を意

味し、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基が挙げられる。

「1、2又は3環性脂肪族炭素環基」とは、飽和又は不飽和の脂肪族炭素環基であって、1、2又は3環性の環式基を意味し、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロノニル基、シクロデシル基、シクロウンデシル基、シクロドデシル基、1-シクロペンテニル基、2-シクロペンテニル基、3-シクロペンテニル基、1-シクロヘキセニル基、2-シクロヘキセニル基、1, 3-シクロヘキサジエニル基、1-シクロヘプテニル基、2-シクロヘプテニル基、1, 3-シクロヘプタジエニル基、1-シクロオクテニル基、2-シクロオクテニル基、3-シクロオクテニル基、4-シクロオクテニル基、1, 3-シクロオクタジエニル基、1-シクロノネニル基、2-シクロノネニル基、3-シクロノネニル基、4-シクロノネニル基、1, 3-シクロノナジエニル基、1-シクロデセニル基、2-シクロデセニル基、3-シクロデセニル基、4-シクロデセニル基、1, 3-シクロデカジエニル基、1-シクロウンデセニル基、2-シクロウンデセニル基、1, 3-シクロウンデカジエニル基、1-シクロドデセニル基、2-シクロドデセニル基、1, 3-シクロドデカジエニル基、ビスクロ [3.2.1] オクター1-イル基、ビスクロ [3.2.1] オクター2-イル基、ビスクロ [3.2.1] オクター3-イル基、ビスクロ [3.2.1] オクター6-イル基、ビスクロ [3.2.1] オクター8-イル基、ビスクロ [4.4.0] デカー1-イル基、ビスクロ [4.4.0] デカー2-イル基、ビスクロ [4.4.0] デカー3-イル基、トリシクロ [3.2.1.1^{3,7}] ノナー1-イル基、トリシクロ [3.3.1.1^{3,7}] デカー1-イル基、トリシクロ [3.3.1.1^{3,7}] デカー2-イル基等が挙げられる。

「1又は2環性脂肪族含窒素複素環基」とは、環原子として少なくとも1つの窒素原子を含有する飽和の脂肪族複素環基であって、1又は2環性の環式基を意味し、例えば



(ここにおいて、 m は3ないし9の整数を； q 、 r 及び t は同一又は異なって、0ないし3の整数を； s は1ないし4の整数を意味する) で表わされる基が挙げられる。

「低級アルコキシカルボニル基」とは、前記低級アルコキシ基を有するアルコキシカルボニル基、即ち、炭素数2ないし7のアルコキシカルボニル基を意味し、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基等が挙げられる。

「低級アルキルカルバモイル基」とは、前記低級アルキル基によりモノ置換されたカルバモイル基を意味し、例えばメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、ブチルカルバモイル基、sec-ブチルカルバモイル基、tert-ブチルカルバモイル基等が挙げられる。

「ジ低級アルキルカルバモイル基」とは、前記低級アルキル基によりジ置換されたカルバモイル基を意味し、例えばジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、エチルメチルカルバモイル基、ジプロピルカルバモイル基、メチルプロピルカルバモイル基、ジイソプロピルカルバモイル基等が挙げられる。

「低級アルキルスルホニルアミノ基」とは、前記低級アルキル基を有するスルホニルアミノ基を意味し、例えばメチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、プロピルスルホニルアミノ基、イソプロピルスルホニルアミノ基、ブチルスルホニルアミノ基、sec-ブチルスルホニルアミノ基、tert-ブチルスルホニルアミノ基等が挙げられる。

「(低級アルキルアミノ) スルホニルアミノ基」とは、前記低級アルキルア

ミノ基を有するスルホニルアミノ基を意味し、例えば(メチルアミノ)スルホニルアミノ基、(エチルアミノ)スルホニルアミノ基、(プロピルアミノ)スルホニルアミノ基、(イソプロピルアミノ)スルホニルアミノ基、(ブチルアミノ)スルホニルアミノ基、(sec-ブチルアミノ)スルホニルアミノ基、
5 (tert-ブチルアミノ)スルホニルアミノ基等が挙げられる。

「(ジ低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基」とは、前記ジ低級アルキルアミノ基を有するスルホニルアミノ基を意味し、例えば(ジメチルアミノ)スルホニルアミノ基、(ジエチルアミノ)スルホニルアミノ基、(エチルメチルアミノ)スルホニルアミノ基、(ジプロピルアミノ)スルホニルアミノ基、
10 (メチルプロピルアミノ)スルホニルアミノ基、(ジイソプロピルアミノ)スルホニルアミノ基等が挙げられる。

「(低級アルキルカルバモイル)アミノ基」とは、前記低級アルキルカルバモイル基によりモノ置換されたアミノ基を意味し、例えば(メチルカルバモイル)アミノ基、(エチルカルバモイル)アミノ基、(プロピルカルバモイル)アミノ基、(イソプロピルカルバモイル)アミノ基、(ブチルカルバモイル)アミノ基、(sec-ブチルカルバモイル)アミノ基、(tert-ブチルカルバモイル)アミノ基等が挙げられる。

「(ジ低級アルキルカルバモイル)アミノ基」とは、前記ジ低級アルキルカルバモイル基によりモノ置換されたアミノ基を意味し、例えば(ジメチルカルバモイル)アミノ基、(ジエチルカルバモイル)アミノ基、(エチルメチルカルバモイル)アミノ基、(ジプロピルカルバモイル)アミノ基、(メチルプロピルカルバモイル)アミノ基、(ジイソプロピルカルバモイル)アミノ基等が挙げられる。

「低級アルキルカルバモイルオキシ基」とは、前記低級アルキルカルバモイル基を有するオキシ基を意味し、例えばメチルカルバモイルオキシ基、エチルカルバモイルオキシ基、プロピルカルバモイルオキシ基、イソプロピルカルバモイルオキシ基、ブチルカルバモイルオキシ基、sec-ブチルカルバモイルオキシ基、tert-ブチルカルバモイルオキシ基等が挙げられる。

「ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基」とは、前記ジ低級アルキルカルバモイル基を有するオキシ基を意味し、例えばジメチルカルバモイルオキシ基、
30

ジエチルカルバモイルオキシ基、エチルメチルカルバモイルオキシ基、ジプロピルカルバモイルオキシ基、メチルプロピルカルバモイルオキシ基、ジイソプロピルカルバモイルオキシ基等が挙げられる。

「炭素数3ないし10のシクロアルキル基」としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロノニル基、シクロデシル基が挙げられる。

一般式 [I] で表される化合物の「塩」とは、医薬として許容されうる慣用的なものを意味し、例えばカルボキシル基を有する場合の当該カルボキシル基における塩基付加塩又はアミノ基を有する場合の当該アミノ基若しくは塩基性の複素環を有する場合の当該塩基性複素環における酸付加塩の塩類を挙げることができる。

該塩基付加塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；例えばカルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；例えばアンモニウム塩；例えばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、プロカイン塩、N, N' -ジベンジルエチレンジアミン塩等の有機アミン塩等が挙げられる。

該酸付加塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、りん酸塩、過塩素酸塩等の無機酸塩；例えばマレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、くえん酸塩、アスコルビン酸塩、トリフルオロ酢酸塩等の有機酸塩；例えばメタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩等が挙げられる。

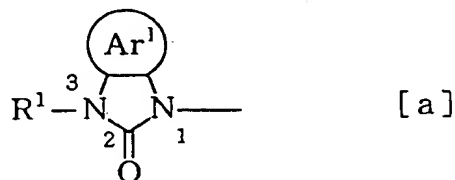
一般式 [I] で表される化合物の「エステル」としては、例えばカルボキシル基を有する場合の当該カルボキシル基における医薬として許容されうる慣用的なものを意味し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基等の低級アルキル基とのエステル、ベンジル基、フェネチル基等のアラールキル基とのエステル、アリル基、2-ブテニル基等の低級アルケニル基とのエステル、メトキシメチル基、2-メトキシエチル基、2-エトキシエチル基

等の低級アルコキシアルキル基とのエステル、アセトキシメチル基、ピバロ
 イルオキシメチル基、1-ピバロイルオキシエチル基等の低級アルカノイルオ
 キシアルキル基とのエステル、メトキシカルボニルメチル基、イソプロポキ
 シカルボニルメチル基等の低級アルコキシカルボニルアルキル基とのエステ
 5 ル、カルボキシメチル基等の低級カルボキシアルキル基とのエステル、1-
 (エトキシカルボニルオキシ)エチル基、1-(シクロヘキシルオキシカルボ
 ニルオキシ)エチル基等の低級アルコキシカルボニルオキシアルキル基との
 エステル、カルバモイルオキシメチル基等の低級カルバモイルオキシアルキ
 ル基とのエステル、フタリジル基とのエステル、(5-メチル-2-オキソ-
 10 1,3-ジオキソール-4-イル)メチル基等の(5-置換-2-オキソ-1,
 3-ジオキソール-4-イル)メチル基とのエステル等が挙げられる。

前記一般式 [I] で表される本発明の化合物を更に具体的に開示するため、
 式 [I] において用いられる各種記号につき、その好適な具体例を挙げて更に
 詳細に説明する。

15 本発明の一般式 [I] の化合物は、その置換基の態様によって、光学異性体、
 ジアステレオ異性体、幾何異性体等の立体異性体が存在する場合があるが、
 本発明の一般式 [I] の化合物はこれら全ての立体異性体及びそれらの混合物
 をも包含する。

20 なお、本明細書では不必要な混乱を避けるため、本発明化合物の2-オキシ
 イミダゾール環部の位置番号を、便宜上、下記式 [a]



25 のとおり定め、

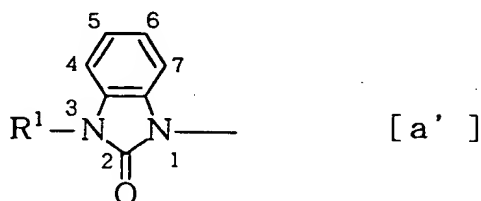


で表される芳香族炭素又は複素環の環原子についても、2以上の環に共有され
 ない該環原子に対し、上記2-オキシイミダゾール環部に続けて右回りで順
 30 次番号を付けるものとする。

したがって、例えば、式 [a] で表される基において、

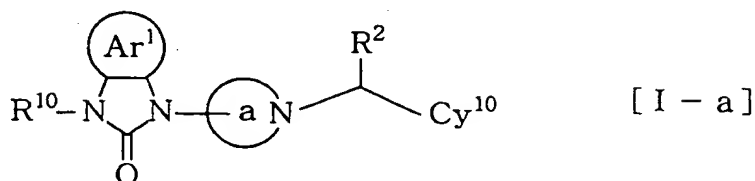


で表される芳香族炭素又は複素環がベンゼン環の場合、該基の位置番号は式 [a']



のとおりとなる。

一般式 [I - a]



[式中、



はハロゲン原子、低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基及びカルボキシル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい芳香族炭素又は複素環を； Ar^2 はハロゲン原子、低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基及びカルボキシル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい芳香族炭素又は複素環基を； Cy^{10} はハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルキリデン基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基及び低級アルコキシ基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい炭素数3ないし20の1、2又は3環性脂肪族炭素環基を；



はハロゲン原子、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及び R^{30} で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい炭素数3ないし14の1又は2環性脂肪族含窒素複素環基を； R^{10} は水素原子、低級アルケニル基、低級アルキニル基、シクロ低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基若しくはジ低級アルキルカルバモイル基を意味するか、又はシクロ低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及び Ar^2 で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基を； R^2 は水素原子又は低級アルキル基を； R^{30} はアミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びジ低級アルキルカルバモイル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味する] で表される化合物は、一般式 [I] で表される化合物に包含される。



はハロゲン原子、低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基及びカルボキシ基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい芳香族炭素又は複素環を意味し、隣接する2-オキソイミダゾール環とオルト縮合して縮合環を形成する。
 「ハロゲン原子、低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基及びカルボキシ基からな

る群より選ばれる置換基を有していてもよい芳香族炭素又は複素環」とは、無置換の前記芳香族炭素環若しくは前記芳香族複素環、又は置換可能な任意の位置に置換基を有する前記芳香族炭素環若しくは前記芳香族複素環を意味し、該置換基はハロゲン原子、低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基及びカルボキシル基からなる群より、同一又は異なって1又は2以上、好ましくは1又は2選択することができる。

該置換基のハロゲン原子としては、例えばフッ素原子、塩素原子等が好適である。

該置換基の低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基等が好適である。

該置換基の低級アルキルアミノ基としては、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基等が好適である。

該置換基のジ低級アルキルアミノ基としては、例えばジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基等が好適である。

該置換基の低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基等が好適である。

該置換基としては、ハロゲン原子、低級アルキル基等が好適である。



の芳香族炭素環としては、例えばベンゼン環等が、芳香族複素環としては、例えばチオフェン環、ピリジン環等が好適である。



としては、ハロゲン原子、低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基及びカルボキシル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい芳香族炭素環が好適である。

したがって、



としては、例えばベンゼン環、4-フルオロベンゼン環、5-フルオロベンゼン環、6-フルオロベンゼン環、7-フルオロベンゼン環、4-クロロベンゼン環、5-クロロベンゼン環、6-クロロベンゼン環、7-クロロベンゼン環、4-メチルベンゼン環、5-メチルベンゼン環、6-メチルベンゼン環、7-メチルベンゼン環、4-メチルアミノベンゼン環、5-メチルアミノベンゼン環、6-メチルアミノベンゼン環、7-メチルアミノベンゼン環、4-ジメチルアミノベンゼン環、5-ジメチルアミノベンゼン環、6-ジメチルアミノベンゼン環、7-ジメチルアミノベンゼン環、4-メトキシベンゼン環、5-メトキシベンゼン環、6-メトキシベンゼン環、7-メトキシベンゼン環、ピリジン環等が挙げられ、中でもベンゼン環、4-フルオロベンゼン環等が好適である。

なお、ここにおいて位置番号は、当該芳香族炭素又は複素環が2-オキソイミダゾール環と縮合した際の当該芳香族炭素又は複素環の環原子の位置番号を示す。

Cyはハロゲン原子、低級アルキリデン基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基及び-R'で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい炭素数3ないし20の1、2又は3環性脂肪族炭素環基を意味する。

「ハロゲン原子、低級アルキリデン基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基及び-R'で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい炭素数3ないし20の1、2又は3環性脂肪族炭素環基」とは、無置換の炭素数3ないし20の前記1、2若しくは3環性脂肪族炭素環基又は置換可能な任意の位置に置換基を有する炭素数3ないし20の前記1、2若しくは3環性脂肪族炭素環基を意味し、該置換基はハロゲン原子、低級アルキリデン基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基及び-R'で表される基からなる群より、同一又は異なって1又は2以上、好ましくは1又は2選択することがで

きる。

該置換基のハロゲン原子としては、例えばフッ素原子、塩素原子等が好適である。

5 該置換基の低級アルキリデン基としては、例えばメチレン基、エチリデン基等が好適である。

該置換基の低級アルケニル基としては、例えばビニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基等が好適である。

該置換基の低級アルキニル基としては、例えばエチニル基、2-プロピニル基等が好適である。

10 該置換基の低級アルキルアミノ基としては、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基等が好適である。

該置換基のジ低級アルキルアミノ基としては、例えばジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基等が好適である。

15 該置換基の低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基等が好適である。

R⁴は炭素数3ないし10のシクロアルキル基及び芳香族炭素又は複素環基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味する。

20 「炭素数3ないし10のシクロアルキル基及び芳香族炭素又は複素環基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基」とは、無置換の低級アルキル基又は置換可能な任意の位置に置換基を有する低級アルキル基を意味し、該置換基は炭素数3ないし10のシクロアルキル基及び芳香族炭素又は複素環基からなる群より、同一又は異なって1又は2以上、好ましくは1選択することができる。

25 該置換基の炭素数3ないし10のシクロアルキル基としては、例えばシクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等が好適である。

該置換基の芳香族炭素環基としては、例えばフェニル基等が好適である。

該置換基の芳香族複素環基としては、例えばフリル基、チエニル基、ピリジル基等が好適である。

30 R⁴の低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イ

ソプロピル基、ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基等が好適である。

したがって、R⁴としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、シクロヘキシルメチル基、ベンジル基、ピリジルメチル基等が挙げられ、中でもメチル基、エチル基、プロピル基等が好適である。

Cyの置換基としては、ハロゲン原子、低級アルキリデン基、-R⁴で表される基等が好適である。

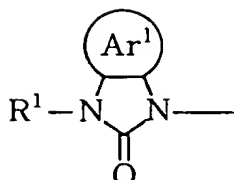
Cyの炭素数3ないし20の1、2又は3環性脂肪族炭素環基としては、該脂肪族炭素環基の構成単位としてベンゼン環を含まないものが好ましく、また、炭素数が6ないし20、より好ましくは8ないし12の1、2又は3環性脂肪族炭素環基が好適である。より具体的には、例えばシクロヘキシル基の他、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロノニル基、シクロデシル基、1-シクロオクテニル基、1-シクロノネニル基、1-シクロデセニル基、ビスクロ [3.2.1] オクタ-3-イル基、ビスクロ [4.4.0] デカ-2-イル基、ビスクロ [4.4.0] デカ-3-イル基、トリシクロ [3.2.1.1^{3,7}] ノナ-1-イル基、トリシクロ [3.3.1.1^{3,7}] デカ-1-イル基等が好適であり、特にシクロオクチル基等が好ましい。

したがって、Cyとしては、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロノニル基、シクロデシル基、シクロウンデシル基、シクロドデシル基、1-シクロペンテニル基、2-シクロペンテニル基、3-シクロペンテニル基、1-シクロヘキセニル基、2-シクロヘキセニル基、1, 3-シクロヘキサジエニル基、1-シクロヘプテニル基、2-シクロヘプテニル基、1, 3-シクロヘプタジエニル基、1-シクロオクテニル基、2-シクロオクテニル基、3-シクロオクテニル基、4-シクロオクテニル基、1, 3-シクロオクタジエニル基、1-シクロノネニル基、2-シクロノネニル基、3-シクロノネニル基、4-シクロノネニル基、1, 3-シクロノナジエニル基、1-シクロデセニル基、2-シクロデセニル基、3-シクロデセニル基、4-シクロデセニル基、1, 3-シクロデカジエニル基、1-シクロウンデセニル基、2-シクロウンデセニル

基、1, 3-シクロウンデカジエニル基、1-シクロドデセニル基、2-シクロドデセニル基、1, 3-シクロドデカジエニル基、ビスクロ [3.2.1] オクター1-イル基、ビスクロ [3.2.1] オクター2-イル基、ビスクロ [3.2.1] オクター3-イル基、ビスクロ [3.2.1] オクター6-イル基、ビスクロ [3.2.1] オクター8-イル基、ビスクロ [4.4.0] デカー1-イル基、ビスクロ [4.4.0] デカー2-イル基、ビスクロ [4.4.0] デカー3-イル基、トリシクロ [3.2.1.1^{3,7}] ノナ-1-イル基、トリシクロ [3.3.1.1^{3,7}] デカー1-イル基、トリシクロ [3.3.1.1^{3,7}] デカー2-イル基、5, 5-ジフルオロシクロオクチル基、1-メチルシクロオクチル基、2-メチルシクロオクチル基、1-エチルシクロオクチル基、1-プロピルシクロオクチル基、2-メチレンシクロオクチル基、1-シクロヘキシルメチルシクロオクチル基、1-ベンジルシクロオクチル基等が挙げられ、中でもシクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロノニル基、シクロデシル基、1-シクロオクテニル基、1-シクロノネニル基、1-シクロドデセニル基、ビスクロ [3.2.1] オクター3-イル基、ビスクロ [4.4.0] デカー2-イル基、ビスクロ [4.4.0] デカー3-イル基、トリシクロ [3.2.1.1^{3,7}] ノナ-1-イル基、トリシクロ [3.3.1.1^{3,7}] デカー1-イル基、1-メチルシクロオクチル基、2-メチルシクロオクチル基、1-エチルシクロオクチル基、1-プロピルシクロオクチル基、2-メチレンシクロオクチル基等が好適である。



はハロゲン原子、低級アルキリデン基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及び-R³で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい炭素数3ないし14の1又は2環性脂肪族含窒素複素環基を意味し、隣接する

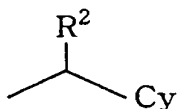


5 (ここにおいて、



及びR¹は前記の意味を有する)で表わされる基とは置換可能な任意の環炭素
原子上で結合し、

10



(ここにおいて、Cy及びR²は前記の意味を有する)で表わされる基とは環窒
素原子上で結合する。

15

20

25

30

「ハロゲン原子、低級アルキリデン基、低級アルケニル基、低級アルキニル
基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、水酸基、低
級アルコキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモ
イル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及び
-R³で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい炭素数
3ないし14の1又は2環性脂肪族含窒素複素環基」とは、無置換の炭素数3な
いし14の前記1若しくは2環性脂肪族含窒素複素環基又は置換可能な任意の
位置に置換基を有する炭素数3ないし14の前記1若しくは2環性脂肪族含窒
素複素環基を意味し、該置換基はハロゲン原子、低級アルキリデン基、低級
アルケニル基、低級アルキニル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低
級アルキルアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基、カルボキシル基、低級ア
ルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ
低級アルキルカルバモイル基及び-R³で表される基からなる群より選ばれる
置換基を有していてもよい炭素数3ないし14の1又は2環性脂肪族含窒素複
素環基からなる群より、同一又は異なって1又は2以上、好ましくは1又は2
選択することができる。

該置換基のハロゲン原子としては、例えばフッ素原子、塩素原子等が好適である。

該置換基の低級アルキリデン基としては、例えばメチレン基、エチリデン基等が好適である。

5 該置換基の低級アルケニル基としては、例えばビニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基等が好適である。

該置換基の低級アルキニル基としては、例えばエチニル基、2-プロピニル基等が好適である。

10 該置換基の低級アルキルアミノ基としては、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基等が好適である。

該置換基のジ低級アルキルアミノ基としては、例えばジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基等が好適である。

該置換基の低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基等が好適である。

15 該置換基の低級アルコキシカルボニル基としては、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等が好適である。

該置換基の低級アルキルカルバモイル基としては、例えばメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基等が好適である。

20 該置換基のジ低級アルキルカルバモイル基としては、例えばジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基等が好適である。

R^3 はアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、(低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、(ジ低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、(低級アルキルカルバモイル)アミノ基、(ジ低級アルキルカルバモイル)アミノ基、水酸基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、芳香族複素環基及び $-R^5$ で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味する。

30 「アミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ

基、(低級アルキルアミノ) スルホニルアミノ基、(ジ低級アルキルアミノ) スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、(低級アルキルカルバモイル) アミノ基、(ジ低級アルキルカルバモイル) アミノ基、水酸基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、芳香族複素環基及び—R⁵で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基」とは、無置換の前記低級アルキル基又は置換可能な任意の位置に置換基を有する前記低級アルキル基を意味し、該置換基はアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、(低級アルキルアミノ) スルホニルアミノ基、(ジ低級アルキルアミノ) スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、(低級アルキルカルバモイル) アミノ基、(ジ低級アルキルカルバモイル) アミノ基、水酸基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、芳香族複素環基及び—R⁵で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基からなる群より、同一又は異なって1又は2以上、好ましくは1又は2選択することができる。

該置換基の低級アルキルスルホニルアミノ基としては、例えばメチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基等が好適である。

該置換基の(低級アルキルアミノ) スルホニルアミノ基としては、例えば(メチルアミノ) スルホニルアミノ基、(エチルアミノ) スルホニルアミノ基等が好適である。

該置換基の(ジ低級アルキルアミノ) スルホニルアミノ基としては、例えば(ジメチルアミノ) スルホニルアミノ基、(ジエチルアミノ) スルホニルアミノ基等が好適である。

該置換基の(低級アルキルカルバモイル) アミノ基としては、例えば(メチルカルバモイル) アミノ基、(エチルカルバモイル) アミノ基等が好適である。

該置換基の（ジ低級アルキルカルバモイル）アミノ基としては、例えば（ジメチルカルバモイル）アミノ基、（ジエチルカルバモイル）アミノ基等が好適である。

該置換基の低級アルキルカルバモイルオキシ基としては、例えばメチルカルバモイルオキシ基、エチルカルバモイルオキシ基等が好適である。

該置換基のジ低級アルキルカルバモイルオキシ基としては、例えばジメチルカルバモイルオキシ基、ジエチルカルバモイルオキシ基等が好適である。

該置換基の低級アルコキシカルボニル基としては、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等が好適である。

該置換基の低級アルキルカルバモイル基としては、例えばメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基等が好適である。

該置換基のジ低級アルキルカルバモイル基としては、例えばジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基等が好適である。

該置換基の芳香族複素環基としては、例えばトリアゾリル基、テトラゾリル基等が好適である。

R⁵は芳香族炭素又は複素環基を有していてもよい、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基又は低級アルコキシ基を意味する。

「芳香族炭素又は複素環基を有していてもよい、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基又は低級アルコキシ基」とは、無置換の前記低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基若しくは低級アルコキシ基又は置換可能な任意の位置に芳香族炭素若しくは複素環基を置換基として有する前記低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基若しくは低級アルコキシ基を意味する。

該置換基の芳香族炭素環基としては、フェニル基等が、芳香族複素環基としては、ピリジル基等が好適である。

R⁵の低級アルキルアミノ基としては、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基等が好適である。

R⁵のジ低級アルキルアミノ基としては、例えばジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基等が好適である。

R⁵の低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポ

キシ基等が好適である。

R⁵としては、置換可能な任意の位置に芳香族炭素又は複素環基を置換基として有する前記低級アルコキシ基等が好適である。

したがって、R⁵としては、例えばメチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ベンジルアミノ基、ベンジル（メチル）アミノ基、メトキシ基、ベンジルオキシ基、2-ピリジルメチルアミノ基、3-ピリジルメチルアミノ基、4-ピリジルメチルアミノ基、2-ピリジルメチルオキシ基、3-ピリジルメチルオキシ基、4-ピリジルメチルオキシ基等が挙げられ、中でもメトキシ基、ベンジルオキシ基、3-ピリジルメチルオキシ基等が好適である。

R³の置換基としては、アミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、（低級アルキルアミノ）スルホニルアミノ基、（ジ低級アルキルアミノ）スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、（低級アルキルカルバモイル）アミノ基、（ジ低級アルキルカルバモイル）アミノ基、水酸基、低級アルコキシカルボニル基、-R⁵で表される基等、より好ましくは低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、水酸基、-R⁵で表される基等が好適である。

R³の低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、イソブチル基等が好適である。

したがって、R³としては、例えばメチル基、エチル基、アミノメチル基、1-アミノエチル基、2-アミノエチル基、3-アミノプロピル基、メチルアミノメチル基、1-メチルアミノエチル基、2-メチルアミノエチル基、ジメチルアミノメチル基、1-ジメチルアミノエチル基、2-ジメチルアミノエチル基、3-メチルアミノプロピル基、3-ジメチルアミノプロピル基、（メチルスルホニルアミノ）メチル基、2-（メチルスルホニルアミノ）エチル基、（アミノスルホニルアミノ）メチル基、2-（アミノスルホニルアミノ）エチル基、[(ジメチルアミノスルホニル)アミノ]メチル基、2-[(ジメチルアミノスルホニル)アミノ]エチル基、（カルバモイルアミノ）メチル基、2-（カルバモイルアミノ）エチル基、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基、1,2-ジヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシプロピル基、3-ヒドロキシプロピル基、メトキシメチル基、1-メトキシエチル

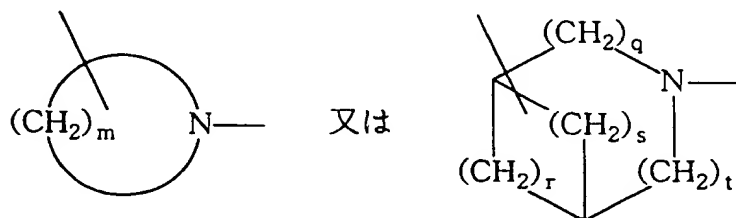
基、2-メトキシエチル基、カルバモイルオキシメチル基、2-(カルバモイルオキシ)エチル基、カルボキシメチル基、1-カルボキシエチル基、2-カルボキシエチル基、メトキシカルボニルメチル基、1-メトキシカルボニルエチル基、2-メトキシカルボニルエチル基、エトキシカルボニルメチル基、1-エトキシカルボニルエチル基、2-エトキシカルボニルエチル基、カルバモイルメチル基、1-カルバモイルエチル基、2-カルバモイルエチル基、メチルカルバモイルメチル基、1-メチルカルバモイルエチル基、2-メチルカルバモイルエチル基、ジメチルカルバモイルメチル基、1-ジメチルカルバモイルエチル基、2-ジメチルカルバモイルエチル基、ベンジルオキシメチル基、(2-ピリジルメチルオキシ)メチル基、(3-ピリジルメチルオキシ)メチル基、(4-ピリジルメチルオキシ)メチル基等が挙げられ、中でもメチル基、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシプロピル基、(メチルスルホニルアミノ)メチル基、(アミノスルホニルアミノ)メチル基、(カルバモイルアミノ)メチル基、(3-ピリジルメチルオキシ)メチル基等が好適である。



の置換基としては、低級アルコキシカルボニル基、 $-R^3$ で表される基等が好適である。



の炭素数3ないし14の1又は2環性脂肪族含窒素複素環基としては、例えば



(ここにおいて、 m 、 q 、 r 、 t 及び s は前記の意味を有する)で表わされる基、より具体的には、例えば1,3-ピロリジンジイル基、1,3-ピペリジンジイル基、1,4-ピペリジンジイル基、2-アザビシクロ[2.2.2]オクター-2,5-

ジイル基、8-アザビシクロ [4.3.0] ノナ-2, 8-ジイル基等が挙げられ、中でも1, 4-ピペリジンジイル基、2-アザビシクロ [2.2.2] オクター-2, 5-ジイル基等が好適である。

したがって、

5



10

15

20

25

30

としては、例えば1, 3-ピロリジンジイル基、1, 3-ピペリジンジイル基、1, 4-ピペリジンジイル基、2-アザビシクロ [2.2.2] オクター-2, 5-ジイル基、8-アザビシクロ [4.3.0] ノナ-2, 8-ジイル基、3-メチレン-1, 4-ピペリジンジイル基、3-ビニル-1, 4-ピペリジンジイル基、3-アミノ-1, 4-ピペリジンジイル基、3-カルボキシ-1, 4-ピペリジンジイル基、4-メトキシカルボニル-1, 4-ピペリジンジイル基、2-エトキシカルボニル-1, 4-ピペリジンジイル基、3-エトキシカルボニル-1, 4-ピペリジンジイル基、4-エトキシカルボニル-1, 4-ピペリジンジイル基、2, 3-ジエトキシカルボニル-1, 4-ピペリジンジイル基、2, 4-ジエトキシカルボニル-1, 4-ピペリジンジイル基、3, 4-ジエトキシカルボニル-1, 4-ピペリジンジイル基、3-カルバモイル-1, 4-ピペリジンジイル基、2-メチル-1, 4-ピペリジンジイル基、3-メチル-1, 4-ピペリジンジイル基、4-メチル-1, 4-ピペリジンジイル基、2, 3-ジメチル-1, 4-ピペリジンジイル基、2, 4-ジメチル-1, 4-ピペリジンジイル基、3, 3-ジメチル-1, 4-ピペリジンジイル基、3, 4-ジメチル-1, 4-ピペリジンジイル基、3, 5-ジメチル-1, 4-ピペリジンジイル基、3-エチル-1, 4-ピペリジンジイル基、2-アミノメチル-1, 4-ピペリジンジイル基、3-アミノメチル-1, 4-ピペリジンジイル基、4-アミノメチル-1, 4-ピペリジンジイル基、2, 3-ビス (アミノメチル) -1, 4-ピペリジンジイル基、2, 4-ビス (アミノメチル) -1, 4-ピペリジンジイル基、3, 4-ビス (アミノメチル) -1, 4-ピペリジンジイル基、3- (2-アミノエチル) -1, 4-ピペリジンジイル基、3- (3-アミノプロピル) -1, 4-ピペリジンジイル基、3-メチルアミノメチル-1, 4-ピペリジンジイル基、3-ジメチルアミノメチル-1, 4-ピペリジンジイル基、3- (2-ジメチルアミノエチル) -1, 4-ピペリ

ジンジイル基、3-(3-メチルアミノプロピル)-1,4-ピペリジンジイル基、3-(3-ジメチルアミノプロピル)-1,4-ピペリジンジイル基、3-(メチルスルホニルアミノ)メチル-1,4-ピペリジンジイル基、3-(アミノスルホニルアミノ)メチル-1,4-ピペリジンジイル基、3-[(ジメチルアミノスルホニル)アミノ]メチル-1,4-ピペリジンジイル基、3-(カルバモイルアミノ)メチル-1,4-ピペリジンジイル基、2-ヒドロキシメチル-1,4-ピペリジンジイル基、3-ヒドロキシメチル-1,4-ピペリジンジイル基、4-ヒドロキシメチル-1,4-ピペリジンジイル基、2,3-ビス(ヒドロキシメチル)-1,4-ピペリジンジイル基、2,4-ビス(ヒドロキシメチル)-1,4-ピペリジンジイル基、3,3-ビス(ヒドロキシメチル)-1,4-ピペリジンジイル基、3,4-ビス(ヒドロキシメチル)-1,4-ピペリジンジイル基、3,5-ビス(ヒドロキシメチル)-1,4-ピペリジンジイル基、3-(1-ヒドロキシエチル)-1,4-ピペリジンジイル基、3-(2-ヒドロキシエチル)-1,4-ピペリジンジイル基、3-(1,2-ジヒドロキシエチル)-1,4-ピペリジンジイル基、3-(1-ヒドロキシプロピル)-1,4-ピペリジンジイル基、3-(3-ヒドロキシプロピル)-1,4-ピペリジンジイル基、2-メトキシメチル-1,4-ピペリジンジイル基、3-メトキシメチル-1,4-ピペリジンジイル基、4-メトキシメチル-1,4-ピペリジンジイル基、2,3-ビス(メトキシメチル)-1,4-ピペリジンジイル基、2,4-ビス(メトキシメチル)-1,4-ピペリジンジイル基、3,4-ビス(メトキシメチル)-1,4-ピペリジンジイル基、3-カルバモイルオキシメチル-1,4-ピペリジンジイル基、3-(2-エトキシカルボニルエチル)-1,4-ピペリジンジイル基、3-ベンジルオキシメチル-1,4-ピペリジンジイル基、3-(2-ピリジルメチルオキシ)メチル-1,4-ピペリジンジイル基、3-(3-ピリジルメチルオキシ)メチル-1,4-ピペリジンジイル基、3-(4-ピリジルメチルオキシ)メチル-1,4-ピペリジンジイル基、3-(5-テトラゾリルメチル)-1,4-ピペリジンジイル基等が挙げられ、中でも1,4-ピペリジンジイル基、2-アザビシクロ[2.2.2]オクター-2,5-ジイル基、4-メトキシカルボニル-1,4-ピペリジンジイル基、3-メチル-1,4-ピペリジンジイル基、3-(メチルスルホニルアミノ)メチル-1,4-ピペリジ

ンジイル基、3-(アミノスルホニルアミノ)メチル-1,4-ピペリジンジイル基、3-(カルバモイルアミノ)メチル-1,4-ピペリジンジイル基、2-ヒドロキシメチル-1,4-ピペリジンジイル基、3-ヒドロキシメチル-1,4-ピペリジンジイル基、3-(1-ヒドロキシエチル)-1,4-ピペリジンジイル基、3-(1-ヒドロキシプロピル)-1,4-ピペリジンジイル基、3-(3-ピリジルメチルオキシ)メチル-1,4-ピペリジンジイル基等が好適である。

R¹は水素原子、低級アルケニル基、低級アルキニル基、シクロ低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基若しくはジ低級アルキルカルバモイル基を意味するか、又はハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、(低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、(ジ低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、(低級アルキルカルバモイル)アミノ基、(ジ低級アルキルカルバモイル)アミノ基、水酸基、低級アルコキシ基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及び-Ar²で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味する。

R¹の低級アルケニル基としては、例えばビニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基等が好適である。

R¹の低級アルキニル基としては、例えばエチニル基、2-プロピニル基等が好適である。

R¹のシクロ低級アルキル基としては、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基等が好適である。

R¹の低級アルキルアミノ基としては、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基等が好適である。

R¹のジ低級アルキルアミノ基としては、例えばジメチルアミノ基、ジエチ

ルアミノ基等が好適である。

R¹の低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基等が好適である。

5 R¹の低級アルコキシカルボニル基としては、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等が好適である。

R¹の低級アルキルカルバモイル基としては、例えばメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基等が好適である。

R¹のジ低級アルキルカルバモイル基としては、例えばジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基等が好適である。

10 「ハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、(低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、(ジ低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、(低級アルキルカルバモイル)アミノ基、(ジ低級アルキルカルバモイル)アミノ基、水酸基、低級アルコキシ基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及び -Ar² で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基」とは、無置換の前記低級アルキル基又は置換可能な任意の位置に置換基を有する前記低級アルキル基を意味し、
15 該置換基はハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、(低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、(ジ低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、(低級アルキルカルバモイル)アミノ基、(ジ低級アルキルカルバモイル)アミノ基、水酸基、低級アルコキシ基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及び -Ar² で表される基からなる群より、
20 同一又は異なって1又は2以上、好ましくは1又は2選択することができる。
25
30

該置換基のハロゲン原子としては、例えばフッ素原子等が好適である。

該置換基のシクロ低級アルキル基としては、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基等が好適である。

5 該置換基の低級アルキルアミノ基としては、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基等が好適である。

該置換基のジ低級アルキルアミノ基としては、例えばジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基等が好適である。

該置換基の低級アルキルスルホニルアミノ基としては、例えばメチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基等が好適である。

10 該置換基の（低級アルキルアミノ）スルホニルアミノ基としては、例えば（メチルアミノ）スルホニルアミノ基、（エチルアミノ）スルホニルアミノ基等が好適である。

15 該置換基の（ジ低級アルキルアミノ）スルホニルアミノ基としては、例えば（ジメチルアミノ）スルホニルアミノ基、（ジエチルアミノ）スルホニルアミノ基等が好適である。

該置換基の（低級アルキルカルバモイル）アミノ基としては、例えば（メチルカルバモイル）アミノ基、（エチルカルバモイル）アミノ基等が好適である。

20 該置換基の（ジ低級アルキルカルバモイル）アミノ基としては、例えば（ジメチルカルバモイル）アミノ基、（ジエチルカルバモイル）アミノ基等が好適である。

該置換基の低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基等が好適である。

25 該置換基の低級アルキルカルバモイルオキシ基としては、例えばメチルカルバモイルオキシ基、エチルカルバモイルオキシ基等が好適である。

該置換基のジ低級アルキルカルバモイルオキシ基としては、例えばジメチルカルバモイルオキシ基、ジエチルカルバモイルオキシ基等が好適である。

該置換基の低級アルコキシカルボニル基としては、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等が好適である。

30 該置換基の低級アルキルカルバモイル基としては、例えばメチルカルバモ

イル基、エチルカルバモイル基等が好適である。

該置換基のジ低級アルキルカルバモイル基としては、例えばジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基等が好適である。

Ar²はハロゲン原子、低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、
5 ジ低級アルキルアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基及びカルボキシ基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい芳香族炭素又は複素環基を意味する。

「ハロゲン原子、低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基及びカルボキシ基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい芳香族炭素又は複素環基」とは、
10 無置換の前記芳香族炭素環基若しくは前記芳香族複素環基、又は置換可能な任意の位置に置換基を有する前記芳香族炭素環基若しくは前記芳香族複素環基を意味し、該置換基はハロゲン原子、低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基及び
15 カルボキシ基からなる群より、同一又は異なって1又は2以上、好ましくは1又は2選択することができる。

該置換基のハロゲン原子としては、例えばフッ素原子、塩素原子等が好適である。

該置換基の低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基等が好適
20 である。

該置換基の低級アルキルアミノ基としては、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基等が好適である。

該置換基のジ低級アルキルアミノ基としては、例えばジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基等が好適である。

該置換基の低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基等が好適である。

該置換基としては、ハロゲン原子、低級アルキル基等が好適である。

Ar²の芳香族炭素環基としては、例えばフェニル基等が、芳香族複素環基としては、例えばピリジル基等が好適である。

したがって、Ar²としては、例えばフェニル基、2-フルオロフェニル基、
30

3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、
3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、2-メチルフェニル基、3-メ
チルフェニル基、4-メチルフェニル基、2-メチルアミノフェニル基、3-
メチルアミノフェニル基、4-メチルアミノフェニル基、2-ジメチルアミノ
5 フェニル基、3-ジメチルアミノフェニル基、4-ジメチルアミノフェニル基、
2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、
2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基等が挙げられ、中でもフェ
ニル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基等が好適である。

R¹の低級アルキル基の置換基としては、例えばハロゲン原子、シクロ低級
10 アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低
級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、(低級アルキル
アミノ)スルホニルアミノ基、(ジ低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、
カルバモイルアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基、カルボキシ基、-Ar²
で表される基等が好適である。

15 R¹の低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イ
ソプロピル基、イソブチル基等が好適である。

したがって、R¹の前記置換基を有していてもよい低級アルキル基としては、
例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、イソブチル基、2-
フルオロエチル基、2, 2-ジフルオロエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチ
20 ル基、シクロプロピルメチル基、2-アミノエチル基、2-メチルアミノエチ
ル基、2-ジメチルアミノエチル基、2-ジエチルアミノエチル基、2-(メ
チルスルホニルアミノ)エチル基、2-(アミノスルホニルアミノ)エチル基、
2-[(ジメチルアミノスルホニル)アミノ]エチル基、2-(カルバモイルア
ミノ)エチル基、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、メト
25 キシメチル基、2-メトキシエチル基、2-(カルバモイルオキシ)エチル基、
カルボキシメチル基、ベンジル基、2-ピリジルメチル基、3-ピリジルメチ
ル基、4-ピリジルメチル基等が挙げられ、中でもメチル基、エチル基、プロ
ピル基、イソプロピル基、イソブチル基、2-フルオロエチル基、2, 2-ジフ
ルオロエチル基、シクロプロピルメチル基、2-アミノエチル基、2-メチル
30 アミノエチル基、2-ジメチルアミノエチル基、2-ヒドロキシエチル基等が

好適である。

R¹としては、例えば水素原子又はハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、(低級アルキルアミノ) スルホニルアミノ基、(ジ低級アルキルアミノ) スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、(低級アルキルカルバモイル) アミノ基、(ジ低級アルキルカルバモイル) アミノ基、水酸基、低級アルコキシ基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及び - Ar² で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基等が好適である。

したがって、R¹としては、例えば水素原子、2-プロペニル基、2-プロピニル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、ジメチルアミノ基、水酸基、メトキシ基、エトキシカルボニル基、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、イソブチル基、2-フルオロエチル基、2, 2-ジフルオロエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、シクロプロピルメチル基、2-アミノエチル基、2-メチルアミノエチル基、2-ジメチルアミノエチル基、2-ジエチルアミノエチル基、2-(メチルスルホニルアミノ) エチル基、2-(アミノスルホニルアミノ) エチル基、2-[(ジメチルアミノスルホニル) アミノ] エチル基、2-(カルバモイルアミノ) エチル基、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、メトキシメチル基、2-メトキシエチル基、2-(カルバモイルオキシ) エチル基、カルボキシメチル基、ベンジル基、2-ピリジルメチル基、3-ピリジルメチル基、4-ピリジルメチル基等が挙げられ、中でも水素原子、2-プロピニル基、水酸基、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、イソブチル基、2-フルオロエチル基、2, 2-ジフルオロエチル基、シクロプロピルメチル基、2-アミノエチル基、2-メチルアミノエチル基、2-ジメチルアミノエチル基、2-ヒドロキシエチル基等が好適である。

R²は水素原子又は低級アルキル基を意味する。

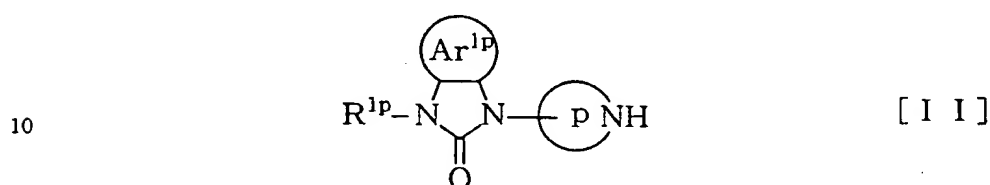
R²としては、例えば水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基等、より好ましくは水素原子、メチル基等が好適である。

次に本発明化合物の製造法について説明する。

一般式 [I] で表される本発明化合物は、例えば下記の製造法 1、2、3、4、
5 5、6、7、8、9 又は 10 に示す方法により製造することができる。

製造法 1

一般式 [II]



[式中、



はハロゲン原子、低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ基及び低級アルコキシ基並びに保護されていてもよい、アミノ基、低級アルキルアミノ基、水酸基及びカルボキシル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい芳香族炭素又は複素環を； Ar^{2p} はハロゲン原子、低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ基及び低級アルコキシ基並びに保護されていてもよい、アミノ基、低級アルキルアミノ基、水酸基及びカルボキシル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい芳香族炭素又は複素環基を；

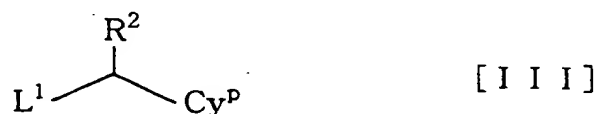
20



はハロゲン原子、低級アルキリデン基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及び -R^{3p} で表される基並びに保護されていてもよい、アミノ基、低級アルキルアミノ基、水酸基、カルボキシル基、カルバモイル基及び低級アルキルカルバモイル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい炭素数 3 ないし 14 の 1 又は 2 環性脂肪族含窒素複素環基を； R^{1p} は水素原子、低級アルケニル基、低級アルキニル基、シクロ低級

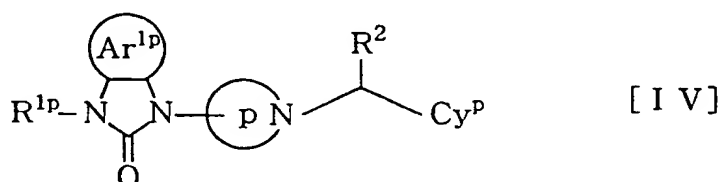
30

アルキル基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基若しくはジ低級アルキルカルバモイル基又は保護されていてもよい、アミノ基、低級アルキルアミノ基、水酸基、カルボキシル基、カルバモイル基若しくは低級アルキルカルバモイル基を意味するか、又はハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及び $-Ar^{2p}$ で表される基並びに保護されていてもよい、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、(低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、(ジ低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、(低級アルキルカルバモイル)アミノ基、(ジ低級アルキルカルバモイル)アミノ基、水酸基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、カルボキシル基、カルバモイル基及び低級アルキルカルバモイル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基を； R^{3p} はジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、芳香族複素環基及び $-R^{5p}$ で表される基並びに保護されていてもよい、アミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、(低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、(ジ低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、(低級アルキルカルバモイル)アミノ基、(ジ低級アルキルカルバモイル)アミノ基、水酸基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、カルボキシル基、カルバモイル基及び低級アルキルカルバモイル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基を； R^{5p} は芳香族炭素又は複素環基を有していてもよい、保護されていてもよい低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基又は低級アルコキシ基を意味する] で表される化合物と、一般式 [III]

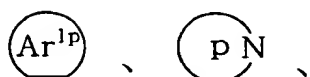


[式中、 Cy^p はハロゲン原子、低級アルキリデン基、低級アルケニル基、低級

アルキニル基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基及び R^4 で表される基並びに保護されていてもよい、アミノ基及び低級アルキルアミノ基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい炭素数3ないし20の1、2又は3環性脂肪族炭素環基を； L^1 は脱離基を意味し、 R^2 及び R^4 は前記の意味を有する]で表される化合物とを反応させ、一般式 [IV]



[式中、



Cy^p 、 R^{1p} 及び R^2 は前記の意味を有する]で表される化合物とし、必要に応じ保護基を除去することにより、一般式 [I] で表される化合物を得ることができる。

L^1 で示される脱離基としては、例えば塩素原子、臭素原子若しくはヨウ素原子等のハロゲン原子、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、ベンゼンスルホニル基等の有機スルホニル基又はメタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基等の有機スルホニルオキシ基等が挙げられる。

上記反応において、反応物質中に反応に関与しないアミノ基、水酸基、カルボキシル基等が存在する場合、当該アミノ基、水酸基、カルボキシル基は、適宜、アミノ基の保護基、水酸基の保護基又はカルボキシル基の保護基で保護した後に反応を行い、反応後に当該保護基を除去することが好ましい。

アミノ基の保護基としては、例えばベンジル基、p-メトキシベンジル基、3,4-ジメトキシベンジル基、o-ニトロベンジル基、p-ニトロベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基等のアラルキル基；例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、ピバロイル基等の低級アルカノイル基；例えばベンゾイル基；例えばフェニルアセチル基、フェノキシアセチル基等のアリーラルアルカノイル基；例えばメトキシカルボニル基、エトキシカ

ルボニル基、プロピルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基等の低級アルコキシカルボニル基；例えばベンジルオキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基、フェネチルオキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基；例えばトリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基等の低級アルキルシリル基；例えばフタロイル基；例えばベンジリデン基、p-クロロベンジリデン基、o-ニトロベンジリデン基等のアラルキリデン基等が挙げられ、特にアセチル基、ピバロイル基、ベンゾイル基、エトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基等が好ましい。

水酸基の保護基としては、例えばトリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基等の低級アルキルシリル基；例えばメトキシメチル基、2-メトキシエトキシメチル基等の低級アルコキシメチル基；例えばテトラヒドロピラニル基；例えばトリメチルシリルエトキシメチル基；例えばベンジル基、p-メトキシベンジル基、2, 3-ジメトキシベンジル基、o-ニトロベンジル基、p-ニトロベンジル基、トリチル基等のアラルキル基；例えばホルミル基、アセチル基等のアシル基等が挙げられ、特にメトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基、トリチル基、トリメチルシリルエトキシメチル基、tert-ブチルジメチルシリル基、アセチル基等が好ましい。

カルボキシ基の保護基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、tert-ブチル基等の低級アルキル基；例えば2, 2, 2-トリクロロエチル基等の低級ハロアルキル基；例えば2-プロペニル基等の低級アルケニル基；例えばベンジル基、p-メトキシベンジル基、p-ニトロベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基等のアラルキル基等が挙げられ、特にメチル基、エチル基、tert-ブチル基、2-プロペニル基、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、ベンズヒドリル基等が好ましい。

一般式 [II] で表される化合物と一般式 [III] で表される化合物との反応は、化合物 [II] と化合物 [III] の両者を等モル又はどちらか一方を少過剰モル用いて、通常、反応に悪影響を及ぼさない不活性溶媒中で行われる。

当該不活性溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、例えば塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、例えばジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、アセトニトリ

ル等の非プロトン性極性溶媒等が好ましい。

また、上記反応は塩基の存在下に行うことが好ましく、当該塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、リチウムジイソプロピルアミド等の有機塩基又は例えば水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基が好ましい。

当該塩基の使用量は、一般式 [II] で表される化合物 1 モルに対して、1 モルないし過剰モル、好ましくは 1~2 モルである。

反応温度は、通常、 -78°C ~ 150°C 、好ましくは室温ないし 120°C である。

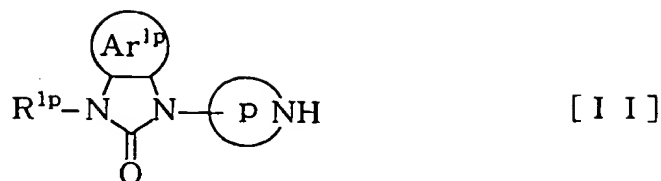
反応時間は、通常、5 分間~7 日間、好ましくは 30 分間~24 時間である。

反応終了後、通常の処理を行い、一般式 [IV] で表される化合物の粗生成物を得ることができる。このようにして得られた一般式 [IV] で表される化合物を、常法に従って精製し、又は精製することなく、必要に応じて、アミノ基、水酸基及びカルボキシル基の保護基の除去反応を適宜組み合わせるにより、一般式 [I] の化合物を製造することができる。

保護基の除去法は、当該保護基の種類及び目的化合物 [I] の安定性等により異なるが、例えば文献記載の方法 [プロテクトィブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、T. W. グリーン (T.W. Greene) 著、John Wiley & Sons 社 (1981 年) (以下、文献 P という) 参照] 又はそれに準ずる方法に従って、例えば酸又は塩基を用いる加溶媒分解、即ち、例えば 0.01 モル~大過剰の酸、好ましくはトリフルオロ酢酸、ギ酸、塩酸等、又は等モル~大過剰の塩基、好ましくは水酸化カリウム、水酸化カルシウム等を作用させる方法；水素化金属錯体等を用いる化学的還元又はパラジウム-炭素触媒、ラネーニッケル触媒等を用いる接触還元等により行われる。

製造法 2

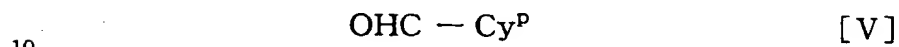
一般式 [II]



5 [式中、

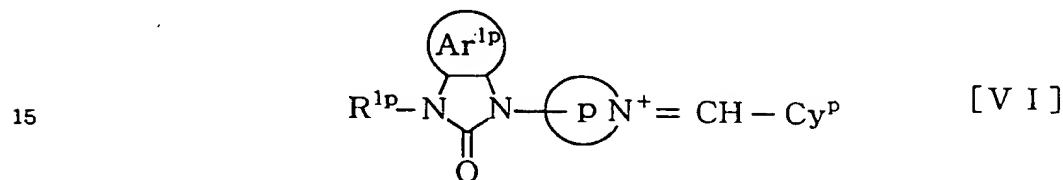


及び R^{1p} は前記の意味を有する] で表される化合物と、一般式 [V]



10

[式中、 Cy^p は前記の意味を有する] で表される化合物とを反応させ、一般式 [VI]



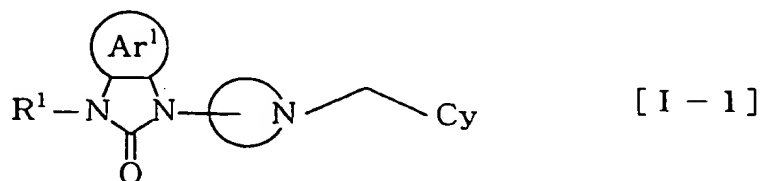
15

[式中、



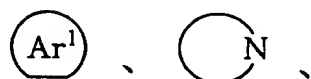
20

Cy^p 及び R^{1p} は前記の意味を有する] で表される化合物とし、次いで化合物 [VI] を還元後、必要に応じ保護基を除去することにより、一般式 [I-1]



25

[式中、



Cy 及び R^1 は前記の意味を有する] で表される化合物を得ることができる。

30

製造法2は、一般式 [I] で表される本発明化合物のうち、式中の R^2 が水素

原子である化合物、即ち、一般式 [I-1] で表される化合物の製造法である。

一般式 [II] で表される化合物と一般式 [V] で表される化合物との反応は、通常、両者を等モル又はいずれか一方を少過剰モル用いて行われる。

5 反応は、通常、不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類；例えばエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；例えば塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；例えばベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素類；例えばジメチルホルムアミド、酢酸エチル、アセトニトリル、ヘキサメチルりん酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒、又はその混合溶媒等が挙げられる。

10 反応温度は、通常、0℃ないし反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは室温～100℃である。

反応時間は、通常、5分間～48時間、好ましくは10分間～24時間である。

15 上記反応の終了後、反応液をそのまま次工程の還元反応に用いるか、又は反応液を留去するか、若しくは通常の分離手段を用いて一般式 [VI] で表される化合物を単離し、以後の還元反応に付すことができる。

当該還元反応は、例えば水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム等の水素化金属錯体等を用いるか、又は例えば20 パラジウム-炭素触媒、ラネーニッケル触媒等を用いた接触還元により行うことができる。

特に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等の優先的にイミンを還元する還元剤を用いる場合、一般式 [VI] で表される化合物を単離せず、そのまま還元反応に付すことができる。

25 還元剤として水素化金属錯体を用いる場合、還元剤の使用量は、通常、前記イミン1モルに対して、1モルないし過剰モル、好ましくは1～5モルである。

当該還元反応においては、還元剤の種類により、適宜、溶媒として、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類；例えばジメチルエーテル、エチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジブチルエーテル、ジメトキシエ30

タン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル類；例えば塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；例えばペンタン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素類；例えばベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類等の不活性溶媒又はその混合溶媒を用いることができる。

反応温度は、通常、 -20°C ～ 100°C 、好ましくは 0°C ～室温である。

反応時間は、通常、5分間～7日間、好ましくは1時間～6時間である。

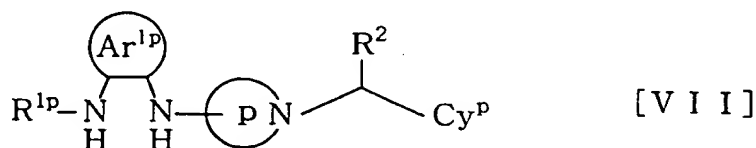
なお、接触還元反応における水素圧は、通常、常圧～5気圧が好ましく、また触媒の使用量は、原料の化合物 [VI] の重量1に対して、通常、 $1/100$ ～1倍量、好ましくは $1/100$ ～ $1/10$ 倍量である。

反応終了後、生成物に保護基が存在する場合、当該保護基を除去した後に、又は生成物に保護基が存在しない場合はそのまま通常の処理を行い、一般式 [I-1] の化合物を製造することができる。

保護基の除去及び後処理等は、前記製造法1に記載した方法がそのまま適用できる。

製造法3

一般式 [VII]



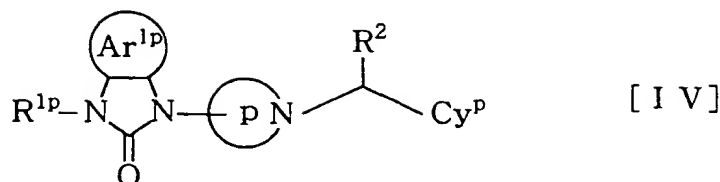
[式中、



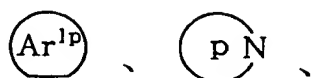
Cy^p 、 R^{1p} 及び R^2 は前記の意味を有する] で表される化合物と、一般式 [VIII]



[式中、 X^1 及び X^2 は同一又は異なって、イミダゾリル基、メトキシ基又はエトキシ基を意味する] で表される化合物とを反応させ、一般式 [IV]



5 [式中、



10 Cyᵖ、R¹ᵖ及びR²は前記の意味を有する]で表される化合物とし、必要に応じ保護基を除去することにより、一般式 [I] で表される化合物を得ることができる。

一般式 [VII] で表される化合物と一般式 [VIII] で表される化合物との反応は、通常、一般式 [VII] で表される化合物1モルに対して、一般式 [VIII] で表される化合物を1モルないし過剰モル、好ましくは1~2モル用いて行われる。

15 反応は、通常、不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、例えば塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、エチルエーテル、ベンゼン、トルエン、ジメチルホルムアミド等、又はその混合溶媒等が好適である。

反応温度は、通常、-78℃~100℃、好ましくは室温ないし80℃である。

20 反応時間は、通常、5分間~7日間、好ましくは30分間~24時間である。

また、上記反応は必要に応じて塩基の存在下に行うことができ、当該塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、リチウムジイソプロピルアミド等の有機塩基又は例えば水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基が好ましい。

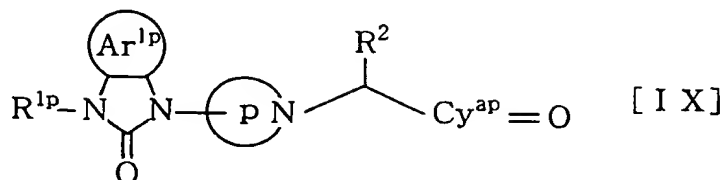
25 当該塩基の使用量は、一般式 [VII] で表される化合物1モルに対して、2モルないし過剰モル、好ましくは2~3モルである。

30 反応終了後、生成物に保護基が存在する場合、当該保護基を除去した後に、又は生成物に保護基が存在しない場合はそのまま通常の処理を行い、一般式 [I] の化合物を製造することができる。

保護基の除去及び後処理等は、前記製造法 1 に記載した方法がそのまま適用できる。

製造法 4

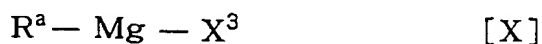
一般式 [IX]



[式中、 Cy^{ap} はハロゲン原子、低級アルケニル基、低級アルキニル基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基及び R^4 で表される基並びに保護されていてもよい、アミノ基及び低級アルキルアミノ基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい炭素数 3 ないし 20 の 1、2 又は 3 環性脂肪族炭素環基を意味し、



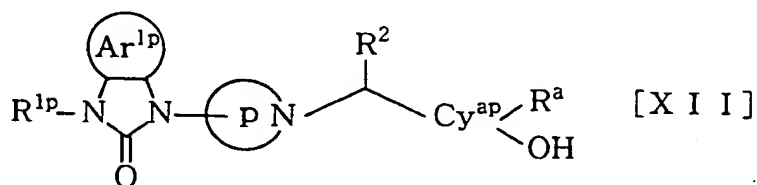
R^{1p} 、 R^2 及び R^4 は前記の意味を有する] で表される化合物と、一般式 [X]



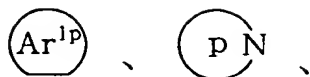
[式中、 R^a は低級アルキル基を； X^3 はハロゲン原子を意味する] で表される化合物又は一般式 [XI]



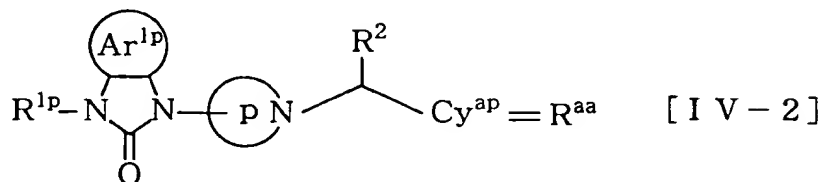
[式中、 R^a は前記の意味を有する] で表される化合物とを反応させ、一般式 [XII]



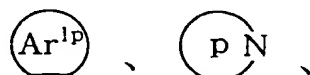
[式中、



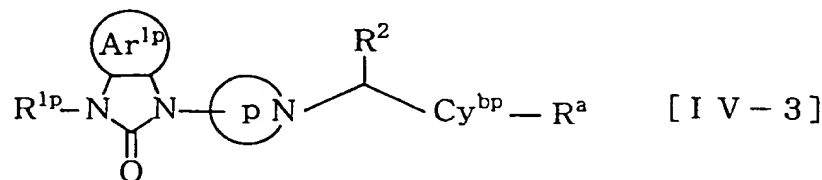
Cy^{ap}、R^a、R^{1p}及びR²は前記の意味を有する] で表される化合物とし、次いで
該化合物 [XII] を脱水反応に付すことにより、一般式 [IV - 2]



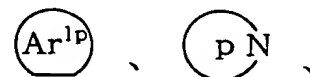
[式中、R^{aa}はR^aのCy^{ap}に結合する炭素原子が二価基になった低級アルキリデ
ン基を意味し、



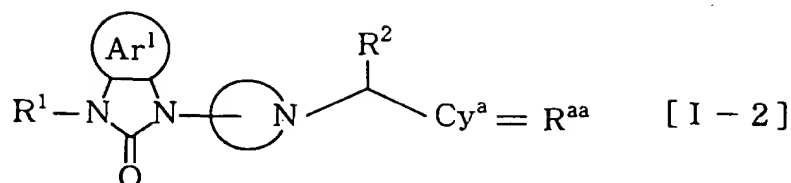
Cy^{ap}、R^{1p}及びR²は前記の意味を有する] で表される化合物又は一般式 [IV -
3]



[式中、Cy^{bp}はハロゲン原子、低級アルケニル基、低級アルキニル基、ジ低級
アルキルアミノ基、低級アルコキシ基及び-R⁴で表される基並びに保護され
ていてもよい、アミノ基及び低級アルキルアミノ基からなる群より選ばれる
置換基を有していてもよい炭素数3ないし20の1、2又は3環性脂肪族炭素環
基であって、R^aが結合する環炭素原子と該原子に隣接するいずれか一方の環
炭素原子とが二重結合を形成する基を意味し、



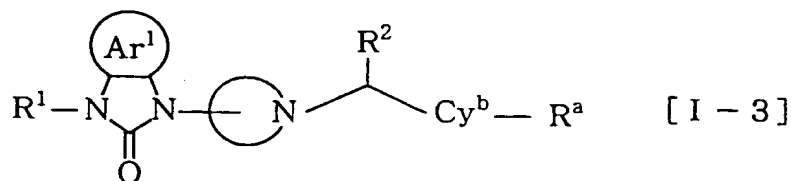
R^a、R^{1p}、R²及びR⁴は前記の意味を有する] で表される化合物とし、必要に応
じ保護基を除去することにより、一般式 [I - 2]



〔式中、 Cy^a はハロゲン原子、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基及び R^1 で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい炭素数3ないし20の1、2又は3環性脂肪族炭素環基を意味し、



R^{aa} 、 R^1 、 R^2 及び R^4 は前記の意味を有する〕で表される化合物又は一般式〔I-3〕



〔式中、 Cy^b はハロゲン原子、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基及び R^1 で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい炭素数3ないし20の1、2又は3環性脂肪族炭素環基であって、 R^a が結合する環炭素原子と該原子に隣接するいずれか一方の環炭素原子とが二重結合を形成する基を意味し、



R^a 、 R^1 、 R^2 及び R^4 は前記の意味を有する〕で表される化合物を得ることができる。

製造法4は、一般式〔I〕で表される本発明化合物のうち、式中の Cy 上に置換基として低級アルキリデン基を有する化合物又は式中の Cy 上に少なくとも1つの二重結合を有する化合物、即ち、一般式〔I-2〕で表される化合物又は一般式〔I-3〕で表される化合物の製造法である。

一般式 [IX] で表される化合物と一般式 [X] 又は一般式 [XI] で表される化合物との反応は、通常、両者を等モル又はいずれか一方を少過剰モル用いて、反応に悪影響を及ぼさない不活性溶媒中で行われる。

当該不活性溶媒としては、例えばエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類が好ましい。

反応温度は、通常、 -100°C ないし反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは $-70^{\circ}\text{C} \sim 50^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、通常、5 分間～7 日間、好ましくは 10 分間～24 時間である。

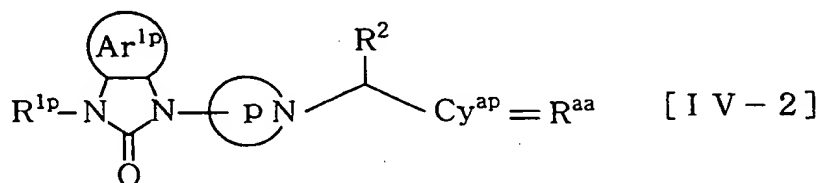
化合物 [XII] の脱水反応は、例えば、酢酸エチル等の不活性溶媒中、化合物 [XII] に、トリエチルアミンの存在下、塩化メタンスルホニルを作用させ、対応するメシラートとした後、トリエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ [5.4.0] -7-ウンデセン、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシド等の塩基をテトラヒドロフラン、メタノール、エタノール等の不活性溶媒中で作用させることにより行うことができる。

反応終了後、生成物に保護基が存在する場合、当該保護基を除去した後に、又は生成物に保護基が存在しない場合はそのまま通常の処理を行い、一般式 [I-2] の化合物又は一般式 [I-3] の化合物を製造することができる。

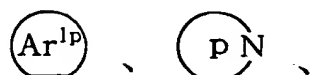
保護基の除去及び後処理等は、前記製造法 1 に記載した方法がそのまま適用できる。

製造法 5

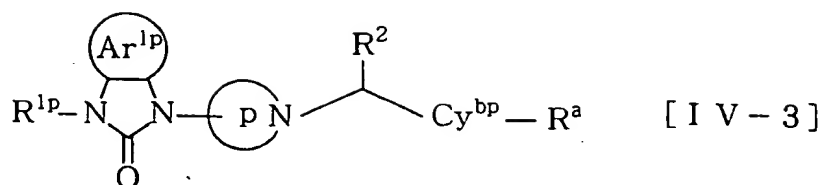
一般式 [IV-2]



[式中、



Cy^{ap} 、 R^{aa} 、 R^{1p} 及び R^2 は前記の意味を有する] で表される化合物又は一般式 [IV-3]

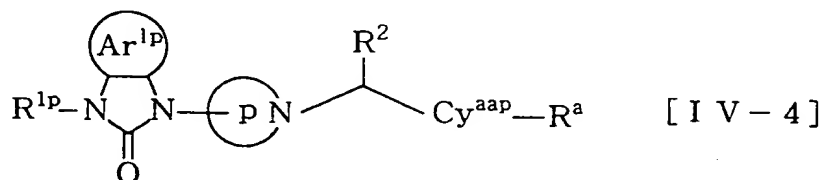


5 [式中、



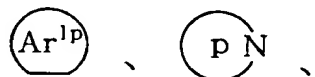
Cy^{bp}、R^a、R^{1p}及びR²は前記の意味を有する]で表される化合物を還元し、一般式 [IV - 4]

10



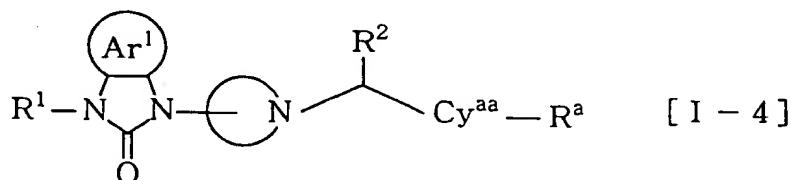
15

[式中、Cy^{ap}はハロゲン原子、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基及び-R⁴で表される基並びに保護されていてもよい、アミノ基及び低級アルキルアミノ基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい炭素数3ないし20の1、2又は3環性脂肪族炭素環基を意味し、



20

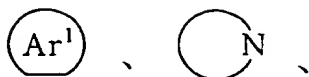
R^a、R^{1p}、R²及びR⁴は前記の意味を有する]で表される化合物とし、必要に応じ保護基を除去することにより、一般式 [I - 4]



25

[式中、Cy^{aa}はハロゲン原子、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基及び-R⁴で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい炭素数3ないし20の1、2又は3環性脂肪族炭素環基を意味し、

30



R^a、R¹、R²及びR⁴は前記の意味を有する]で表される化合物を得ることができる。

5 製造法5は、一般式 [I] で表される本発明化合物のうち、式中のCy上に置換基として少なくとも1つの低級アルキル基を有する化合物、即ち、一般式 [I - 4] で表される化合物の製造法である。

一般式 [IV - 2] で表わされる化合物又は一般式 [IV - 3] で表わされる化合物を還元する反応は、通常、不活性溶媒中、パラジウム-炭素触媒、ラ
10 ネーニッケル触媒又は白金触媒等を用いる接触還元により行うことができる。

当該不活性溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、テトラヒドロフラン、クロロホルム、酢酸、又はその混合溶媒等が挙げられる。

15 反応温度は、通常、-20℃～100℃、好ましくは0℃～室温である。

反応時間は、通常、5分間～7日間、好ましくは10分間～24時間である。

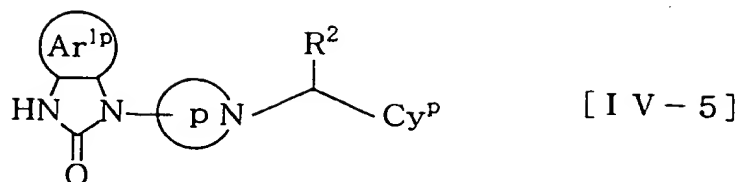
なお、接触還元反応における水素圧は、通常、常圧～5気圧が好ましく、また触媒の使用量は、原料の化合物 [IV - 2] 又は [IV - 3] 1gに対して、通常、0.01～1g、好ましくは0.05～0.2gである。

20 反応終了後、生成物に保護基が存在する場合、当該保護基を除去した後に、又は生成物に保護基が存在しない場合はそのまま通常の処理を行い、一般式 [I - 4] の化合物を製造することができる。

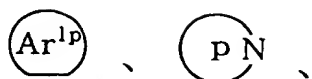
保護基の除去及び後処理等は、前記製造法1に記載した方法がそのまま適用できる。

25 製造法6

一般式 [IV - 5]



5 [式中、



Cy^p 及び R² は前記の意味を有する] で表される化合物と、一般式 [XIII]



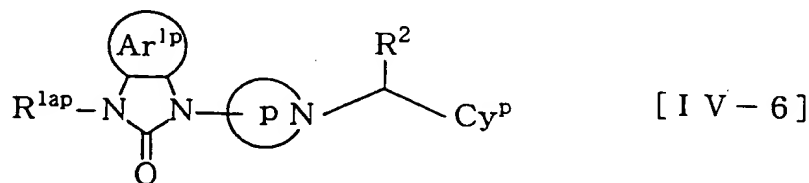
10

15

20

25

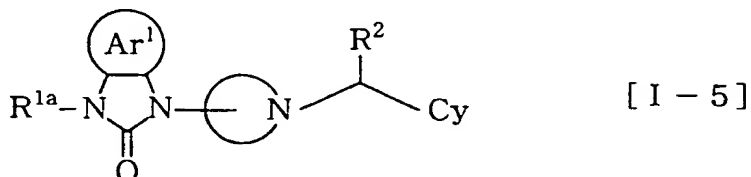
[式中、R^{1ap}は低級アルケニル基、低級アルキニル基、シクロ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基若しくはジ低級アルキルカルバモイル基又は保護されていてもよい、カルボキシ基、カルバモイル基若しくは低級アルキルカルバモイル基を意味するか、又はハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及び Ar^{2p} で表される基並びに保護されていてもよい、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、(低級アルキルアミノ) スルホニルアミノ基、(ジ低級アルキルアミノ) スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、(低級アルキルカルバモイル) アミノ基、(ジ低級アルキルカルバモイル) アミノ基、水酸基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、カルボキシ基、カルバモイル基及び低級アルキルカルバモイル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基を；L²は脱離基を意味し、Ar^{2p}は前記の意味を有する] で表される化合物とを反応させ、一般式 [IV-6]



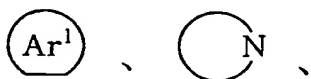
30 [式中、



Cy^p、R^{1ap}及びR²は前記の意味を有する]で表される化合物とし、必要に応じ保護基を除去することにより、一般式 [I-5]



[式中、R^{1a}は低級アルケニル基、低級アルキニル基、シクロ低級アルキル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基若しくはジ低級アルキルカルバモイル基を意味するか、又はハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、(低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、(ジ低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、(低級アルキルカルバモイル)アミノ基、(ジ低級アルキルカルバモイル)アミノ基、水酸基、低級アルコキシ基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及びーAr²で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味し、



Ar²、Cy及びR²は前記の意味を有する]で表される化合物を得ることができる。

製造法6は、一般式 [I] で表される本発明化合物のうち、式中のR¹が低級アルケニル基、低級アルキニル基、シクロ低級アルキル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基若しくはジ低級アルキルカルバモイル基を意味するか、又はハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキル

アミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、
 (低級アルキルアミノ) スルホニルアミノ基、(ジ低級アルキルアミノ) スル
 ホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、(低級アルキルカルバモイル) アミ
 ノ基、(ジ低級アルキルカルバモイル) アミノ基、水酸基、低級アルコキシ基、
 5 カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキ
 ルカルバモイルオキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、カ
 ルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル
 基及び $-Ar^2$ で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよ
 い低級アルキル基である化合物、即ち、一般式 [I - 5] で表される化合物の
 10 製造法である。

L^2 で示される脱離基としては、前記 L^1 と同じ脱離基が挙げられる。

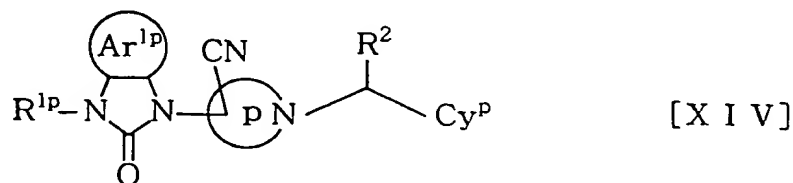
一般式 [IV - 5] で表される化合物と一般式 [XIII] で表される化合物と
 の反応は、前記製造法 1 における一般式 [II] で表される化合物と一般式 [III]
 で表される化合物との反応に準じて行うことができる。

15 反応終了後、生成物に保護基が存在する場合、当該保護基を除去した後に、
 又は生成物に保護基が存在しない場合はそのまま通常の処理を行い、一般式
 [I - 5] の化合物を製造することができる。

保護基の除去及び後処理等は、前記製造法 1 に記載した方法がそのまま適
 用できる。

製造法 7

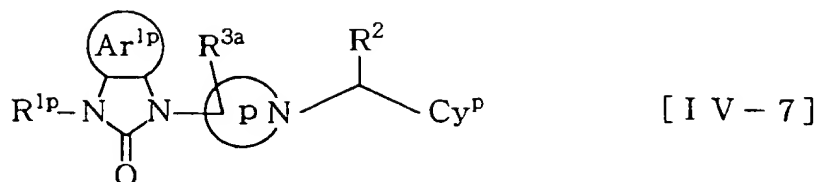
一般式 [XIV]



[式中、



Cy^p 、 R^{1p} 及び R^2 は前記の意味を有する] で表される化合物を加水分解し、一
 般式 [IV - 7]

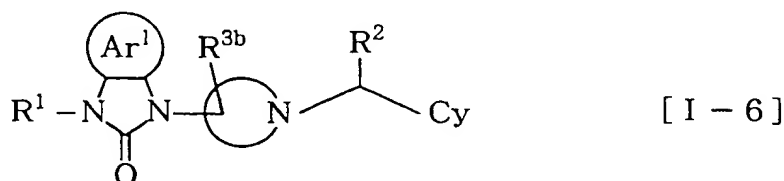


5 [式中、 R^{3a} はカルバモイル基又はカルボキシル基を意味し、

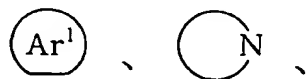


Cy^p 、 R^{1p} 及び R^2 は前記の意味を有する]で表される化合物とし、必要に応じ、 R^{3a} がカルボキシル基のときは、該カルボキシル基を低級アルコキシカルボニル基へと変換した後、保護基を除去することにより、一般式 [I - 6]

10



15 [式中、 R^{3b} はカルバモイル基、カルボキシル基又は低級アルコキシカルボニル基を意味し、



Cy 、 R^1 及び R^2 は前記の意味を有する]で表される化合物を得ることができる。

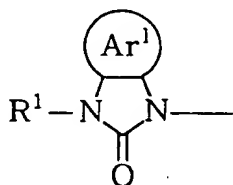
20

製造法7は、一般式 [I] で表される本発明化合物のうち、



で表される基と

25



30

で表わされる基が結合する同一の環炭素原子上に置換基としてカルバモイル基、カルボキシル基又は低級アルコキシカルボニル基を有する化合物、即ち、

一般式 [I - 6] で表される化合物の製造法である。

一般式 [XIV] で表わされる化合物の加水分解反応は、通常、例えば水、含水メタノール、含水エタノール、含水ジオキサン等の溶媒中、該化合物に、過剰量の、例えば塩酸、硫酸等の酸、又は例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基を作用させることにより行うことができる。

反応温度は、通常、室温ないし反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは50℃ないし反応に用いる溶媒の沸点である。

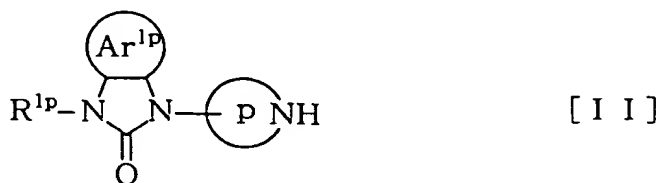
反応時間は、R^{3a} がカルバモイル基の化合物を製造する場合、通常、10分間～24時間、好ましくは30分間～8時間であり、R^{3a} がカルボキシル基の化合物を製造する場合、通常、1時間～7日間、好ましくは8時間～3日間である。

反応終了後、生成物に保護基が存在する場合、当該保護基を除去した後に、又は生成物に保護基が存在しない場合はそのまま通常の処理を行うか、R^{3a} がカルボキシル基の場合、有機化学の分野でよく知られた方法で該カルボキシル基を低級アルコキシカルボニル基へと変換した後、上記と同様に処理して一般式 [I - 6] の化合物を製造することができる。

保護基の除去及び後処理等は、前記製造法 1 に記載した方法がそのまま適用できる。

製造法 8

一般式 [II]



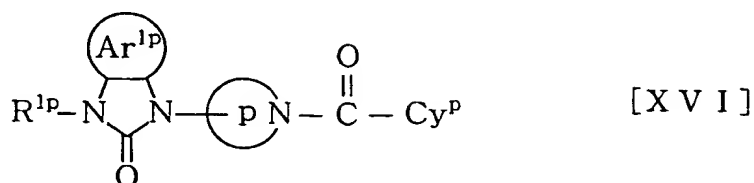
[式中、



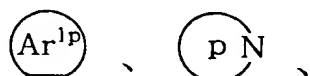
及び R^{1p} は前記の意味を有する] で表される化合物と、一般式 [XV]



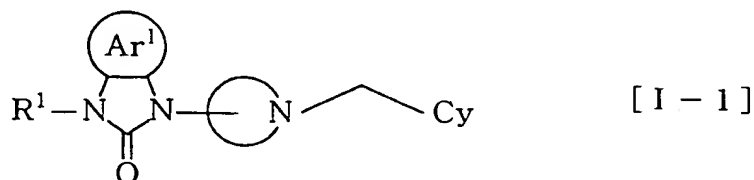
[式中、 Cy^p は前記の意味を有する] で表されるカルボン酸又はその反応性誘導体とを反応させ、一般式 [XVI]



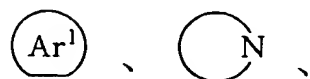
[式中、



Cy^p 及び R^{1p} は前記の意味を有する] で表される化合物とし、次いで化合物 [XVI] を還元後、必要に応じ保護基を除去することにより、一般式 [I-1]



[式中、



Cy 及び R^1 は前記の意味を有する] で表される化合物を得ることができる。

製造法8は、一般式 [I] で表される本発明化合物のうち、式中の R^2 が水素原子である化合物、即ち、一般式 [I-1] で表される化合物の製造法である。

一般式 [XV] で表されるカルボン酸の反応性誘導体としては、例えば酸ハロゲン化物、混合酸無水物、活性エステル、活性アミド等が用いられる。

また、一般式 [XV] のカルボン酸を用いる場合には、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、2-クロロ-1, 3-ジメチルイミダゾリルクロリド等の縮合剤の存在下、反応を行うことが好ましい。

一般式 [II] で表される化合物と一般式 [XV] のカルボン酸又はその反応

性誘導体との反応は、一般式 [II] で表される化合物1モルに対して、一般式 [XV] のカルボン酸又はその反応性誘導体を1モルないし過剰モル、好ましくは1～5モル用いて行われる。

反応は、通常、不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、例えば塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、トリクロロエチレン等のハロゲン化炭化水素類；例えばエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；例えばベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、アセトン、酢酸エチル、ヘキサメチルりん酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒、又はその混合溶媒等が挙げられる。

反応温度は、通常、 -70°C ないし反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは -20°C ～ 100°C である。

反応時間は、通常、5分間～7日間、好ましくは10分間～24時間である。

また、上記反応は反応を円滑に進めるために塩基の存在下に行うこともできる。

当該塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基又は例えばトリエチルアミン、N-エチルジイソプロピルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、N, N-ジメチルアニリン等の有機塩基の存在下に行うことが好ましい。

当該塩基の使用量は、一般式 [XV] のカルボン酸の反応性誘導体1モルに対して、1モルないし過剰モル、好ましくは1～5モルである。

一般式 [XV] の化合物の酸ハロゲン化物は、一般式 [XV] のカルボン酸を常法に従ってハロゲン化剤と反応させることにより得ることができる。ハロゲン化剤としては、例えば塩化チオニル、三塩化りん、五塩化りん、オキシ塩化りん、三臭化りん、オキサリルクロリド、ホスゲン等が用いられる。

一般式 [XV] の化合物の混合酸無水物は、一般式 [XV] のカルボン酸を常法に従って、例えばクロロ炭酸エチル等のクロロ炭酸アルキル；アセチルクロリド等の脂肪族カルボン酸クロリド等と反応させることにより得ることができる。

一般式 [XV] の化合物の活性エステルは、一般式 [XV] のカルボン酸を常法に従って、例えば N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド等の縮合剤の存在下、例えば N - ヒドロキシスクシンイミド、N - ヒドロキシフタルイミド、1 - ヒ
5 ドロキシベンゾトリアゾール等の N - ヒドロキシ化合物；4 - ニトロフェノール、2, 4 - ジニトロフェノール、2, 4, 5 - トリフルオロフェノール、ペンタフルオロフェノール等のフェノール化合物等と反応させることにより得ることができる。

一般式 [XV] の化合物の活性アミドは、一般式 [XV] のカルボン酸を常
10 法に従って、例えば 1, 1' - カルボニルジイミダゾール、1, 1' - カルボニルビス (2 - メチルイミダゾール) 等と反応させることにより得ることができる。

上記反応の終了後、反応液をそのまま次工程の還元反応に用いるか、又は反応液を留去するか、若しくは通常の分離手段を用いて一般式 [XVI] で表
15 される化合物を単離し、以後の還元反応に付すことができる。

当該還元反応は、還元剤として、例えば水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム、ボラン - トリエチルアミン錯体、ボラン - 硫化ジメチル錯体、ボラン - ジメチルアミン錯体等の水素化金属錯体等を用いて行うことができる。

還元剤の使用量は、通常、一般式 [XVI] で表される化合物 1 モルに対して、
20 1 モルないし過剰モル、好ましくは 1 ~ 5 モルである。

当該還元反応においては、還元剤の種類に応じて、適宜、溶媒として、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類；例えばジメチルエーテル、エチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジブチルエーテル、ジメトキシエ
25 タン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル類；例えば塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；例えばペンタン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素類；例えばベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類等の不活性溶媒又はその混合溶媒を用いることができる。

30 反応温度は、通常、0 °C ~ 100 °C、好ましくは室温 ~ 80 °C である。

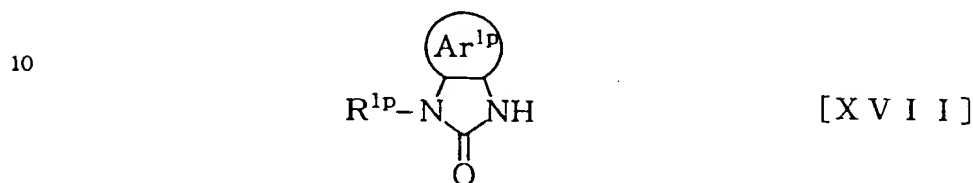
反応時間は、通常、10分間～2日間、好ましくは30分間～8時間である。

反応終了後、生成物に保護基が存在する場合、当該保護基を除去した後に、又は生成物に保護基が存在しない場合はそのまま通常の処理を行い、一般式 [I-1] の化合物を製造することができる。

5 保護基の除去及び後処理等は、前記製造法1に記載した方法がそのまま適用できる。

製造法9

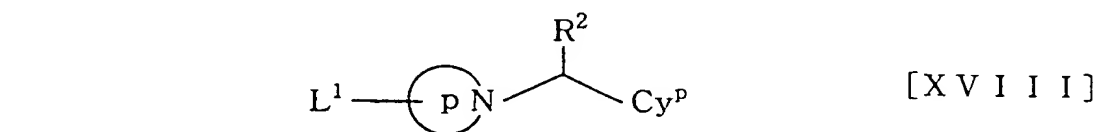
一般式 [XVII]



[式中、



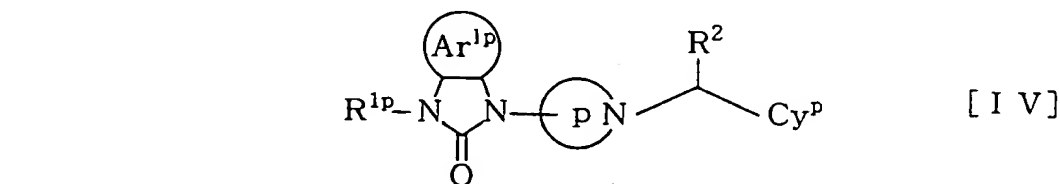
及びR^{1p}は前記の意味を有する]で表される化合物と、一般式 [XVIII]



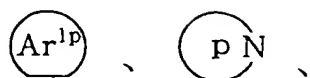
[式中、



Cy^p、L¹及びR²は前記の意味を有する]で表される化合物とを反応させ、一般式 [IV]



[式中、



Cy^p、R^{1p}及びR²は前記の意味を有する]で表される化合物とし、必要に応じ保護基を除去することにより、一般式 [I] で表される化合物を得ることができる。

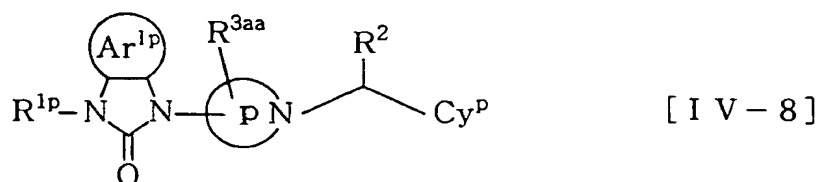
一般式 [XVII] で表される化合物と一般式 [XVIII] で表される化合物との反応は、前記製造法1における一般式 [II] で表される化合物と一般式 [III] で表される化合物との反応に準じて行うことができる。

反応終了後、生成物に保護基が存在する場合、当該保護基を除去した後に、又は生成物に保護基が存在しない場合はそのまま通常の処理を行い、一般式 [I] の化合物を製造することができる。

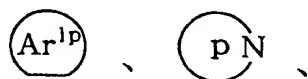
保護基の除去及び後処理等は、前記製造法1に記載した方法がそのまま適用できる。

製造法10

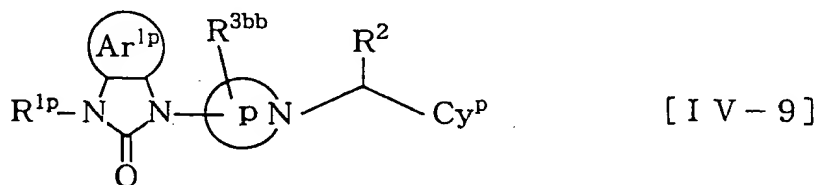
一般式 [IV - 8]



[式中、R^{3aa}は低級アルコキシカルボニル基又は低級アルコキシカルボニル基を有する低級アルキル基を意味し、

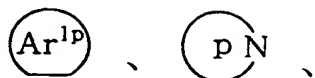


Cy^p、R^{1p}及びR²は前記の意味を有する]で表される化合物を還元し、一般式 [IV - 9]

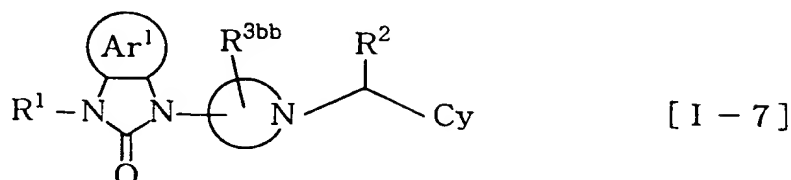


[式中、R^{3bb}はヒドロキシメチル基又はヒドロキシメチル基を有する低級アル

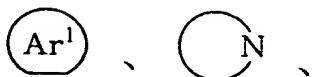
キル基を意味し、



Cy^p、R^{1p}及びR²は前記の意味を有する] で表される化合物とし、必要に応じ
5 保護基を除去することにより、一般式 [I - 7]



10 [式中、



Cy、R¹、R²及びR^{3bb}は前記の意味を有する] で表される化合物を得ることが
できる。

15 製造法 10 は、一般式 [I] で表される本発明化合物のうち、



で表される基上に置換基として少なくとも1つ存在する低級アルコキシカル
ボニル基又は低級アルコキシカルボニル基を有する低級アルキル基を還元し
20 て、該基をヒドロキシメチル基又はヒドロキシメチル基を有する低級アルキ
ル基へ変換する方法、即ち、一般式 [I - 7] で表される化合物の製造法であ
る。

一般式 [IV - 8] で表される化合物の還元反応は、還元剤として、例えば
水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素トリエチル
25 リチウム、水素化ホウ素トリ sec - ブチルリチウム、水素化ホウ素トリ sec -
ブチルカリウム、水素化リチウムアルミニウム、水素化アルミニウムジイソ
ブチル、ボラン-硫化ジメチル錯体等、好ましくは水素化ホウ素リチウム、水
素化リチウムアルミニウム、水素化アルミニウムジイソブチル等の水素化金
属錯体等を用いて行うことができる。

30 還元剤の使用量は、通常、一般式 [IV - 8] で表される化合物1モルに対し

て、1～10モル、好ましくは1～3モルである。

当該還元反応においては、還元剤の種類に応じて、適宜、溶媒として、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類；例えばジメチルエーテル、エチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジブチルエーテル、ジメトキシエタン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル類；例えば塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；例えばペンタン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素類；例えばベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類等の不活性溶媒又はその混合溶媒を用いることができる。

反応温度は、通常、 -78°C ないし反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは -78°C ないし室温である。

反応時間は、通常、10分間～24時間、好ましくは30分間～2時間である。

反応終了後、生成物に保護基が存在する場合、当該保護基を除去した後に、又は生成物に保護基が存在しない場合はそのまま通常の処理を行い、一般式 [I-7] の化合物を製造することができる。

保護基の除去及び後処理等は、前記製造法1に記載した方法がそのまま適用できる。

上記の方法により得られた一般式 [I]、[I-2]、[I-3]、[I-4]、[I-5]、[I-6] 又は [I-7] の化合物の単離・精製は、例えばシリカゲル、吸着樹脂等を用いるカラムクロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー、溶媒抽出又は再結晶・再沈澱等の常用の分離手段を単独又は適宜組み合わせて行うことにより達成される。

一般式 [I]、[I-2]、[I-3]、[I-4]、[I-5]、[I-6] 又は [I-7] の化合物は、常法により医薬として許容されうる塩又はエステルとすることができ、また逆に塩又はエステルから遊離化合物への変換も常法に従って行うことができる。

一般式 [II]、[III]、[V]、[VII]、[VIII]、[IX]、[X]、[XI]、[XIII]、[XIV]、[XV]、[XVII] 又は [XVIII] で表される化合物は例えば市販品を用いるか、文献記載の方法 [国際公開 WO96/13262 号公報；ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J.Org.Chem.)、33 巻、2157 頁 (1968 年)；

同43巻、147頁（1978年）；オーガニック・リアクションズ（Organic Reactions）、405頁（1975年）等参照] 又はこれらの方法に準ずる方法、あるいは以下の方法又は参考例に記載した方法等により製造することができる。

5

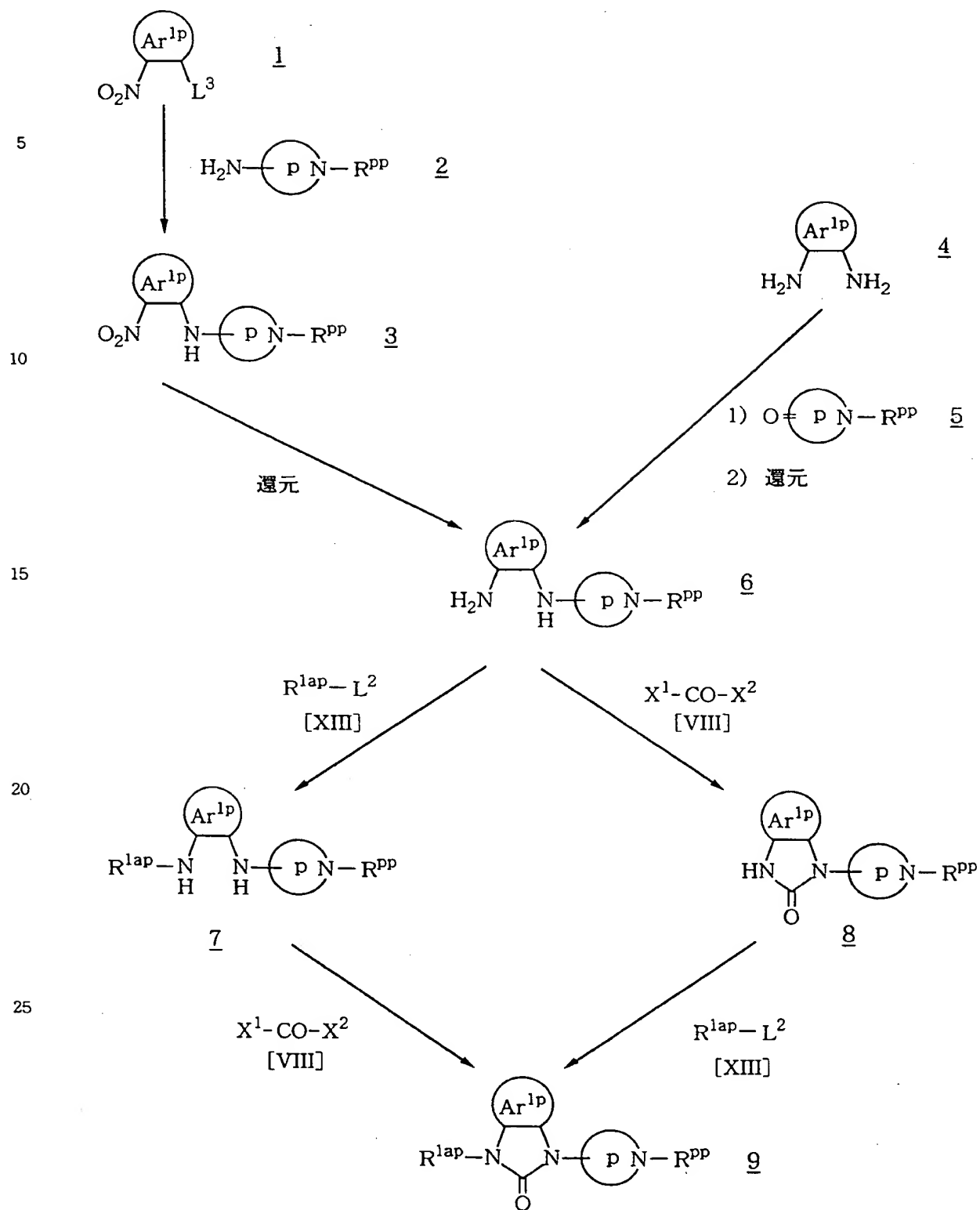
10

15

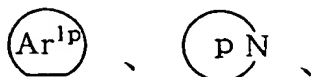
20

25

30

製造法 A

[式中、 L^3 は脱離基を； R^{pp} はアミノ基の保護基を意味し；



L^2 、 R^{1ap} 、 X^1 及び X^2 は前記の意味を有する]

5 本製造法は一般式8又は9で表される化合物の製造法である。本製造法によれば、一般式1で表される化合物に一般式2で表される化合物を作用させ一般式3で表される化合物とし、次いで該化合物3のニトロ基を還元することにより一般式6で表される化合物を製造し、続いて、(1) 該化合物6に一般式[XIII]で表される化合物を作用させ一般式7で表される化合物とした後、該化合物7に一般式[VIII]で表される化合物を作用させて一般式9で表される化合物を製造するか、又は(2) 該化合物6に一般式[VIII]で表される化合物を作用させ一般式8で表される化合物とした後、該化合物8に一般式[XIII]で表される化合物を作用させて一般式9で表される化合物を製造することができる。

15 なお、一般式6で表される化合物は、一般式4で表される化合物に一般式5で表される化合物を作用させイミンを形成し、次いでこれを還元することによっても製造することができる。

L^3 で示される脱離基としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子若しくはヨウ素原子等のハロゲン原子、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、ベンゼンスルホニル基等の有機スルホニル基又はメタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基等の有機スルホニルオキシ基等が挙げられる。

R^{pp} で示されるアミノ基の保護基としては、前記製造法1に記載したアミノ基の保護基を挙げることができるが、中でもt-ブトキシカルボニル基、ベンジル基等が好ましい。

化合物1から化合物3を製造する工程は、前記製造法1で一般式[II]で表される化合物と一般式[III]で表される化合物とを反応させる工程と同様に行うことができ、したがって反応条件等も同様な条件を適用することができる。

30 化合物3から化合物6を製造する工程は、例えば、含水メタノール、含水エ

タノール、含水ジオキサン等の溶媒中、化合物3に鉄粉及び塩化アンモニウムを作用させることにより行うことができる。

反応温度は、通常、室温ないし反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは50℃ないし反応に用いる溶媒の沸点である。

5 反応時間は、通常、10分間～24時間、好ましくは30分間～8時間である。

化合物6から化合物7を製造する工程及び化合物8から化合物9を製造する工程は、それぞれ前記製造法1で一般式 [II] で表される化合物と一般式 [III] で表される化合物とを反応させる工程と同様に行うことができ、したがって反応条件等も同様な条件を適用することができる。

10 化合物6から化合物8を製造する工程及び化合物7から化合物9を製造する工程は、それぞれ前記製造法3で一般式 [VII] で表される化合物と一般式 [VIII] で表される化合物とを反応させる工程と同様に行うことができ、したがって反応条件等も同様な条件を適用することができる。

15 化合物4から化合物6を製造する工程は、前記製造法2で一般式 [II] で表される化合物と一般式 [V] で表される化合物とを反応させた後、得られた化合物を還元反応に付す工程と同様に行うことができ、したがって反応条件等も同様な条件を適用することができる。

一般式8又は9で表される化合物は、当該化合物の保護基R^{pp}を脱保護することにより、一般式 [II] で表される化合物へ導くことができる。

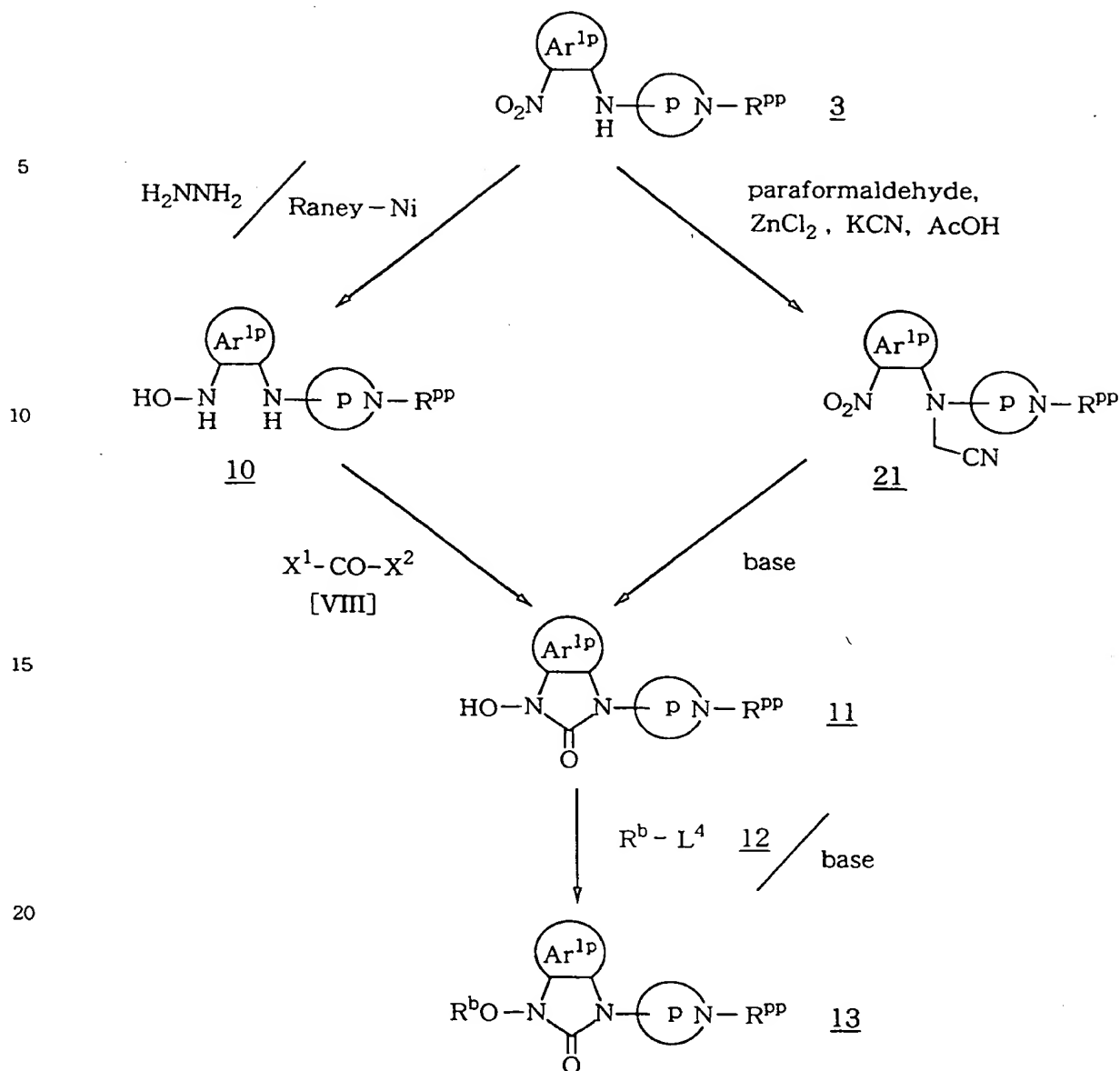
20 当該保護基の除去は前記文献P記載の方法に従って行うことができる。

なお、一般式1、2又は4で表される化合物は市販品を用いるか、公知の方法若しくは参考例記載の方法又はそれらに準じる方法を必要に応じ適宜組み合わせることにより製造することができる。

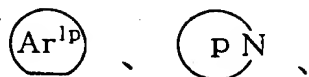
25

30

製造法 B



[式中、Acはアセチル基を； L^4 は脱離基を； R^b は低級アルキル基を意味し；



R^{pp} 、 X^1 及び X^2 は前記の意味を有する]

本製造法は一般式 11 又は 13 で表される化合物の製造法である。本製造法によれば、一般式 3 で表される化合物のニトロ基を、ラネーニッケルの存在下、ヒドラジンで還元し、一般式 10 で表される化合物とし、次いで該化合物

10に一般式 [VIII] で表される化合物を作用させ一般式 11 で表される化合物を製造することができ、更に該化合物 11 に、塩基の存在下、一般式 12 で表される化合物を作用させることにより一般式 13 で表される化合物を製造することができる。

- 5 なお、一般式 11 で表される化合物は、一般式 3 で表される化合物にパラホルムアルデヒド及びシアン化物を作用させ一般式 21 で表される化合物とし、次いで該化合物 21 に塩基を作用させることによっても製造することができる。

L⁴で示される脱離基としては、前記 L¹と同じ脱離基が挙げられる。

- 10 化合物 3 から化合物 10 を製造する工程は、例えば、メタノール、エタノール、塩化メチレン、クロロホルム又はその混合溶媒等の溶媒中、ラネーニッケル触媒の存在下、化合物 3 にヒドラジンを作用させることにより行うことができる。

- 15 ラネーニッケル触媒の使用量は、化合物 3 の重量 1 に対して、1/100～1 倍量、好ましくは 1/100～1/10 倍量であり、ヒドラジンの使用量は、化合物 3 の 1 モルに対して、1～10 モル、好ましくは 2～3 モルである。

反応温度は、通常、0℃ないし反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは 0℃ないし室温である。

反応時間は、通常、10 分間～24 時間、好ましくは 30 分間～8 時間である。

- 20 化合物 10 から化合物 11 を製造する工程は、前記製造法 3 で一般式 [VII] で表される化合物と一般式 [VIII] で表される化合物とを反応させる工程と同様に行うことができ、したがって反応条件等も同様な条件を適用することができる。

- 25 化合物 11 から化合物 13 を製造する工程は、前記製造法 1 で一般式 [II] で表される化合物と一般式 [III] で表される化合物とを反応させる工程と同様に行うことができ、したがって反応条件等も同様な条件を適用することができる。また、化合物 12 に替えて、例えばジアゾメタン等のジアゾ化合物を用い、常法に従って化合物 11 の水酸基をアルキル化することも可能である。

- 30 化合物 3 から化合物 21 を製造する工程は、例えば、酢酸、水、メタノール、エタノール、ジオキサン等又はその混合溶媒中、塩化亜鉛等のルイス酸の存

在下、パラホルムアルデヒド及び例えばシアン化カリウム、シアン化ナトリウム等のシアン化物を作用させることにより行うことができる。

ルイス酸、パラホルムアルデヒド又はシアン化カリウムの使用量は、それぞれ化合物 3 の 1 モルに対して、1～10 モル、好ましくは 2～3 モルである。

5 反応温度は、通常、0℃ないし反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは室温ないし 60℃である。

反応時間は、通常、15 分間～3 日間、好ましくは 30 分間～24 時間である。

化合物 21 から化合物 11 を製造する工程は、例えば、水、メタノール、エタノール、ジオキサン、ジメチルホルムアミド等又はその混合溶媒中、化合物 21 に塩基を作用させることにより行うことができる。

当該塩基としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基又は例えば水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基が好ましい。

15 当該塩基の使用量は、化合物 21 の 1 モルに対して、1～10 モル、好ましくは 2～3 モルである。

反応温度は、通常、0℃ないし反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは室温ないし反応に用いる溶媒の沸点である。

反応時間は、通常、15 分間～2 日間、好ましくは 30 分間～8 時間である。

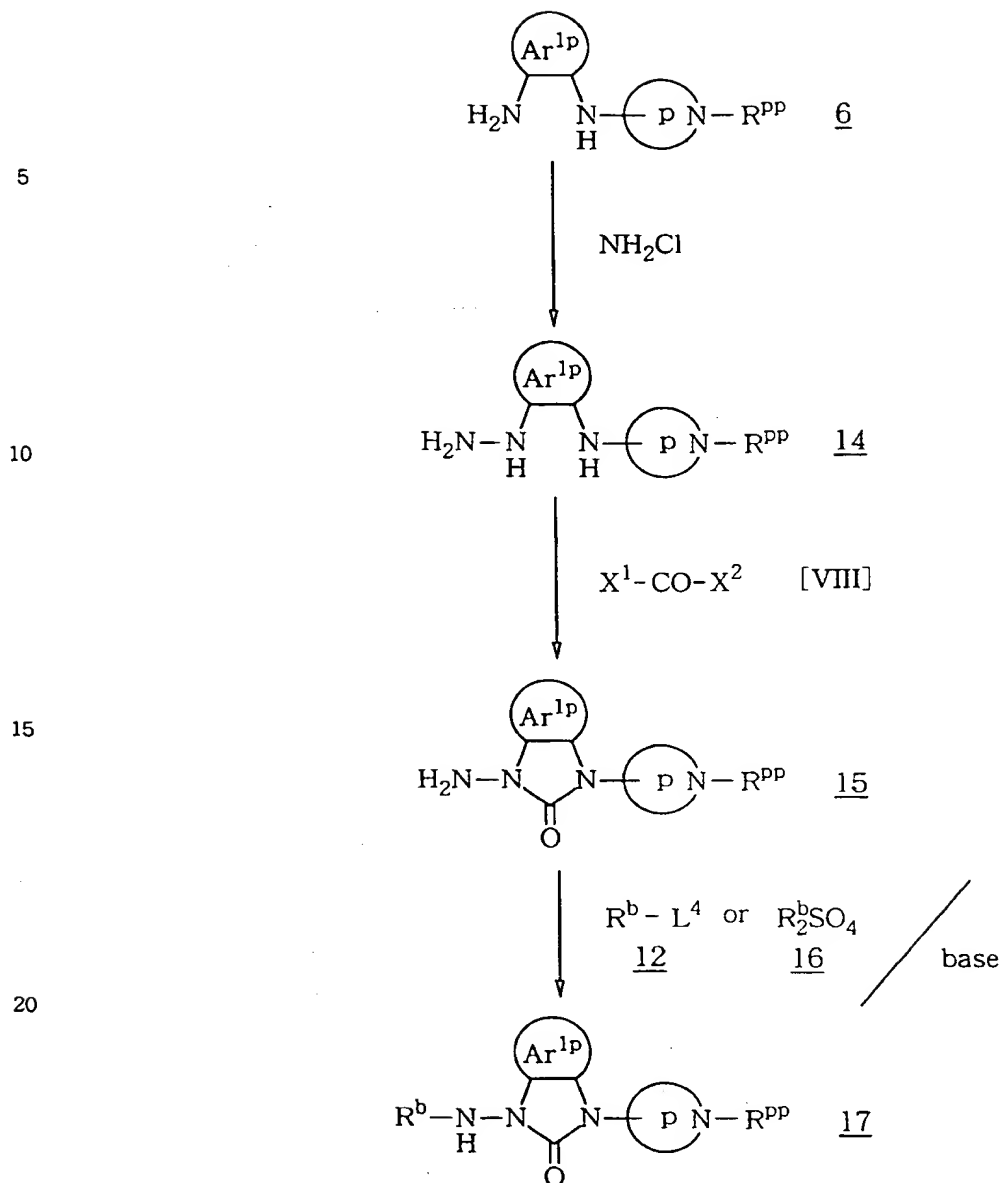
20 一般式 11 又は 13 で表される化合物は、当該化合物の保護基 R^{pp} を脱保護することにより、一般式 [II] で表される化合物へ導くことができる。

当該保護基の除去は前記文献 P 記載の方法に従って行うことができる。

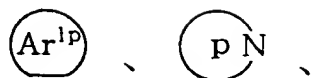
25

30

製造法 C



[式中、



L^4 、 R^b 、 R^{pp} 、 X^1 及び X^2 は前記の意味を有する]

本製造法は一般式 15 又は 17 で表される化合物の製造法である。本製造法によれば、一般式 6 で表される化合物にクロラミンを作用させ一般式 14 で表される化合物とし、次いで該化合物 14 に一般式 [VIII] で表される化合物を

作用させ一般式15で表される化合物を製造することができ、更に該化合物15に、塩基の存在下、一般式12又は16で表される化合物を作用させることにより一般式17で表される化合物を製造することができる。

5 化合物6から化合物14を製造する工程は、例えば、ゼラチンの存在下、化合物3にクロラミン水溶液を作用させる、いわゆるラッシング (Rasching) 反応 [ベリヒテ (Ber.)、40巻、4580頁 (1907年) 参照] を応用することにより行うことができる。

クロラミンの使用量は、化合物6の1モルに対して、0.1～2モル、好ましくは0.2～0.8モルである。

10 反応温度は、通常、0℃～100℃、好ましくは室温ないし100℃である。

反応時間は、通常、10分間～24時間、好ましくは30分間～8時間である。

化合物14から化合物15を製造する工程は、前記製造法3で一般式 [VII] で表される化合物と一般式 [VIII] で表される化合物とを反応させる工程と同様に行うことができ、したがって反応条件等も同様な条件を適用することができる。

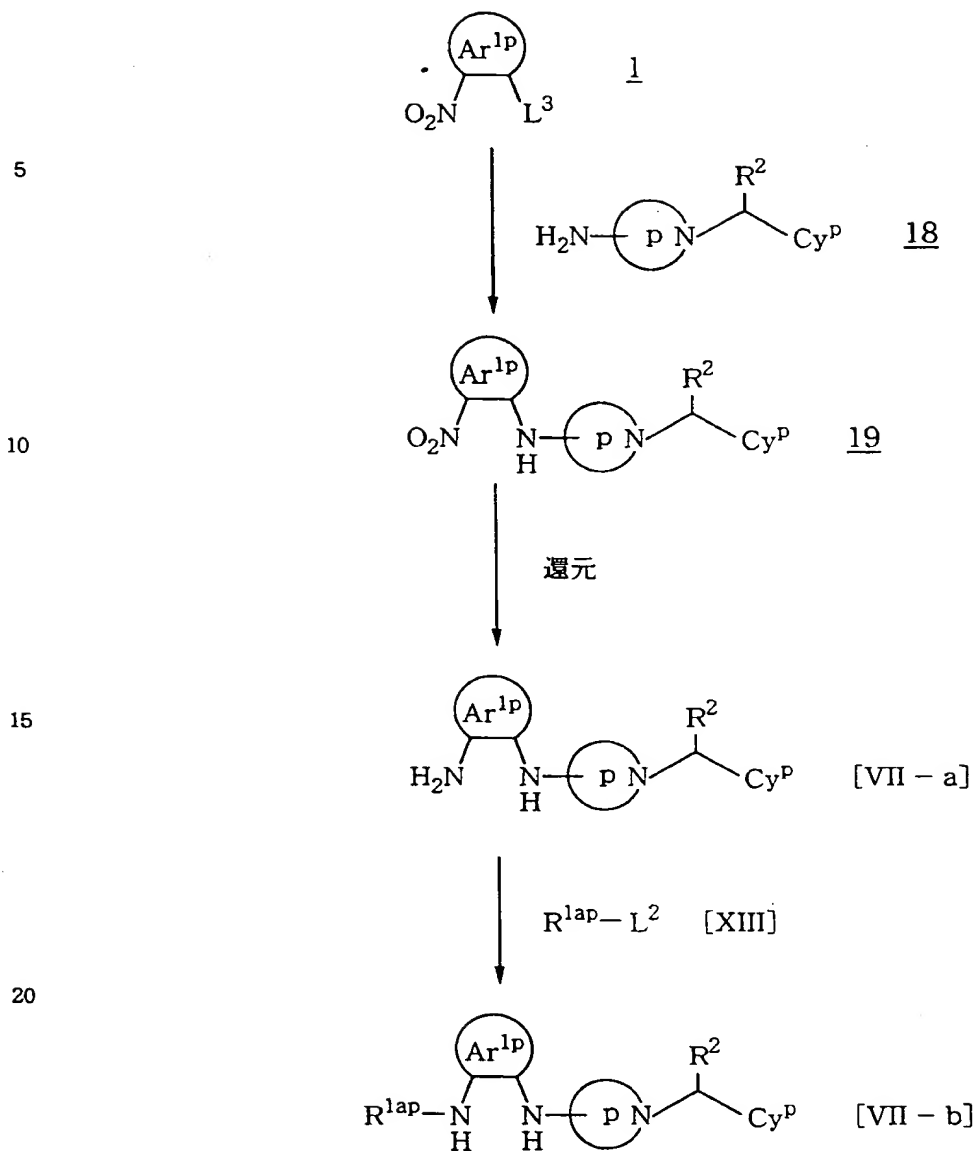
15 化合物15から化合物17を製造する工程は、前記製造法1で一般式 [II] で表される化合物と一般式 [III] で表される化合物とを反応させる工程と同様に行うことができ、したがって反応条件等も同様な条件を適用することができる。

20 一般式15又は17で表される化合物は、当該化合物の保護基R^{pp}を脱保護することにより、一般式 [II] で表される化合物へ導くことができる。

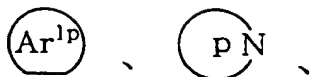
当該保護基の除去は前記文献P記載の方法に従って行うことができる。

25

30

製造法D

[式中、



L^2 、 L^3 、 R^{1ap} 、 R^2 及び Cy^p は前記の意味を有する]

本製造法は一般式 [VII - a] 又は [VII - b] で表される化合物の製造法である。本製造法によれば、一般式 1 で表される化合物に一般式 18 で表される化合物を作用させ一般式 19 で表される化合物とし、次いで該化合物 19 のニト

ロ基を還元することにより一般式 [VII - a] で表される化合物を製造することができ、更に該化合物 [VII - a] に一般式 [XIII] で表される化合物を作用させることにより一般式 [VII - b] で表される化合物を製造することができる。

5 化合物 1 から化合物 19 を製造する工程は、前記製造法 1 で一般式 [II] で表される化合物と一般式 [III] で表される化合物とを反応させる工程と同様に行うことができ、したがって反応条件等も同様な条件を適用することができる。

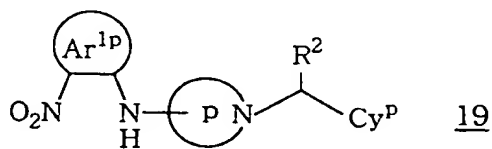
10 化合物 19 から化合物 [VII - a] を製造する工程は、前記製造法 A で化合物 3 から化合物 6 を製造する工程と同様に行うことができ、したがって反応条件等も同様な条件を適用することができる。

15 化合物 [VII - a] から化合物 [VII - b] を製造する工程は、前記製造法 1 で一般式 [II] で表される化合物と一般式 [III] で表される化合物とを反応させる工程と同様に行うことができ、したがって反応条件等も同様な条件を適用することができる。

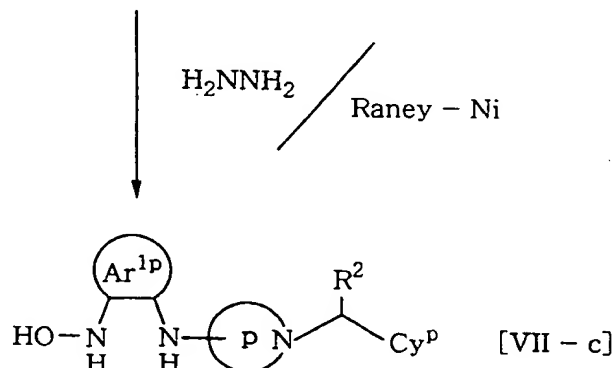
なお、一般式 18 で表される化合物は市販品を用いるか、公知の方法若しくは参考例記載の方法又はそれらに準じる方法を必要に応じ適宜組み合わせることにより製造することができる。

製造法 E

20

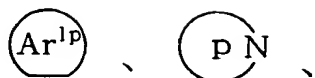


25



30

[式中、

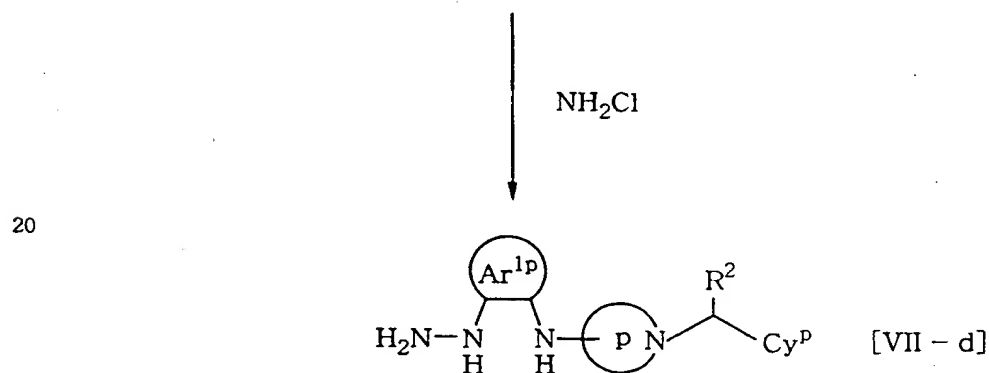
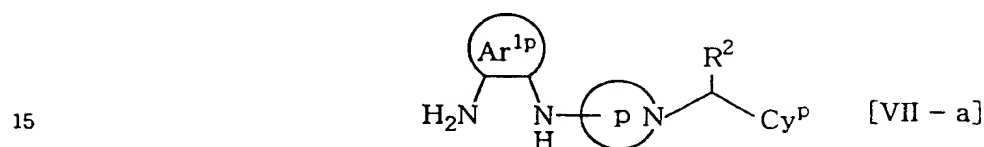


R^2 及び Cy^p は前記の意味を有する]

5 本製造法は一般式 [VII - c] で表される化合物の製造法である。本製造法によれば、一般式 19 で表される化合物のニトロ基を、ラネーニッケルの存在下、ヒドラジンで還元することにより一般式 [VII - c] で表される化合物を製造することができる。

10 本工程は、前記製造法 B で化合物 3 から化合物 10 を製造する工程と同様に行うことができ、したがって反応条件等も同様な条件を適用することができる。

製造法 F



[式中、

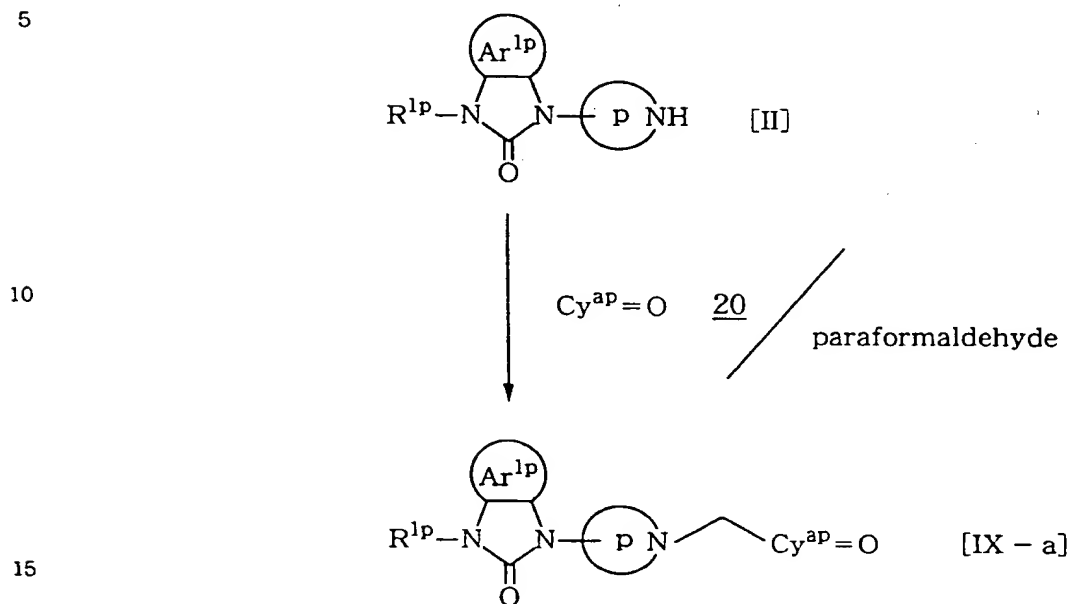


R^2 及び Cy^p は前記の意味を有する]

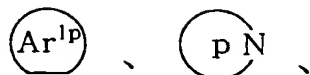
30 本製造法は一般式 [VII - d] で表される化合物の製造法である。本製造法によれば、一般式 [VII - a] で表される化合物にクロラミンを作用させることにより一般式 [VII - d] で表される化合物を製造することができる。

本工程は、前記製造法Cで化合物6から化合物14を製造する工程と同様に
行うことができ、したがって反応条件等も同様な条件を適用することができる。

製造法G



[式中、



20 R^{1p} 及び Cy^{ap} は前記の意味を有する]

本製造法は一般式 [IX - a] で表される化合物の製造法である。本製造法によれば、一般式 [II] で表される化合物にパラホルムアルデヒド及び一般式 20 で表される化合物を作用させることにより一般式 [IX - a] で表される化合物を製造することができる。

25 本工程は、有機合成化学の分野においてよく知られた、いわゆるマンニッヒ (Mannich) 反応を応用することができ、したがって反応条件等も一般的なマンニッヒ反応の条件を適用することができる。

例えば、水、メタノール、エタノール、ジオキサン等の溶媒中、酢酸、塩酸等を添加し酸性下、化合物 [II] にパラホルムアルデヒド及び一般式 20 で表されるケトンを作用させることにより一般式 [IX - a] で表される化合物

30

を製造することができる。

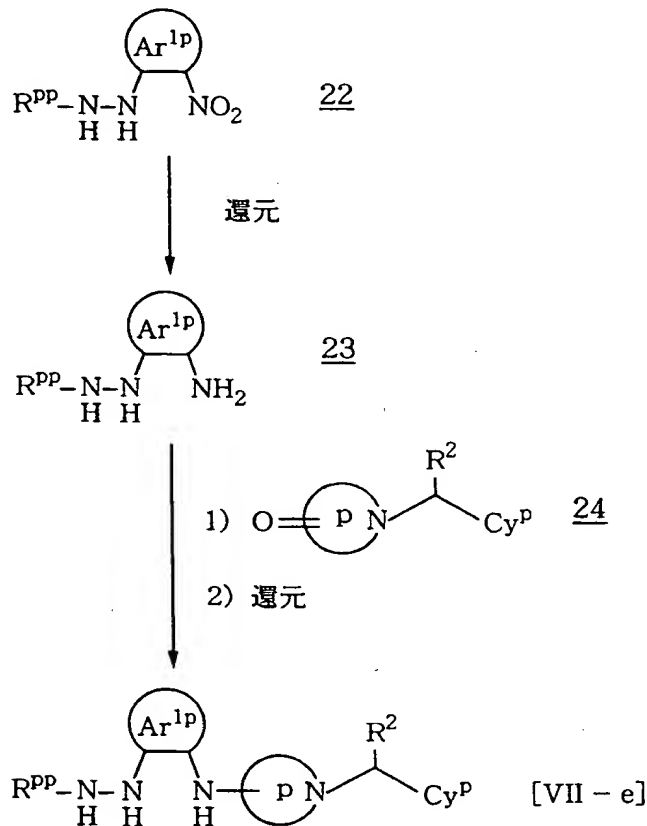
パラホルムアルデヒドの使用量は、化合物 [II] の1モルに対して、1～10モル、好ましくは1～3モルであり、一般式 20 で表されるケトンは、化合物 [II] の1モルに対して、1～10モル、好ましくは1～3モルが用いられる。

反応温度は、通常、室温ないし反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは50℃ないし反応に用いる溶媒の沸点である。

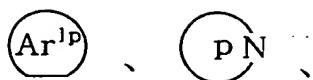
反応時間は、通常、10分間～24時間、好ましくは30分間～8時間である。

なお、一般式 20 で表される化合物は市販品を用いるか、公知の方法若しくは参考例記載の方法又はそれらに準じる方法を必要に応じ適宜組み合わせることにより製造することができる。

製造法 H



[式中、



R^{pp} 、 R^2 及び Cy^{p} は前記の意味を有する]

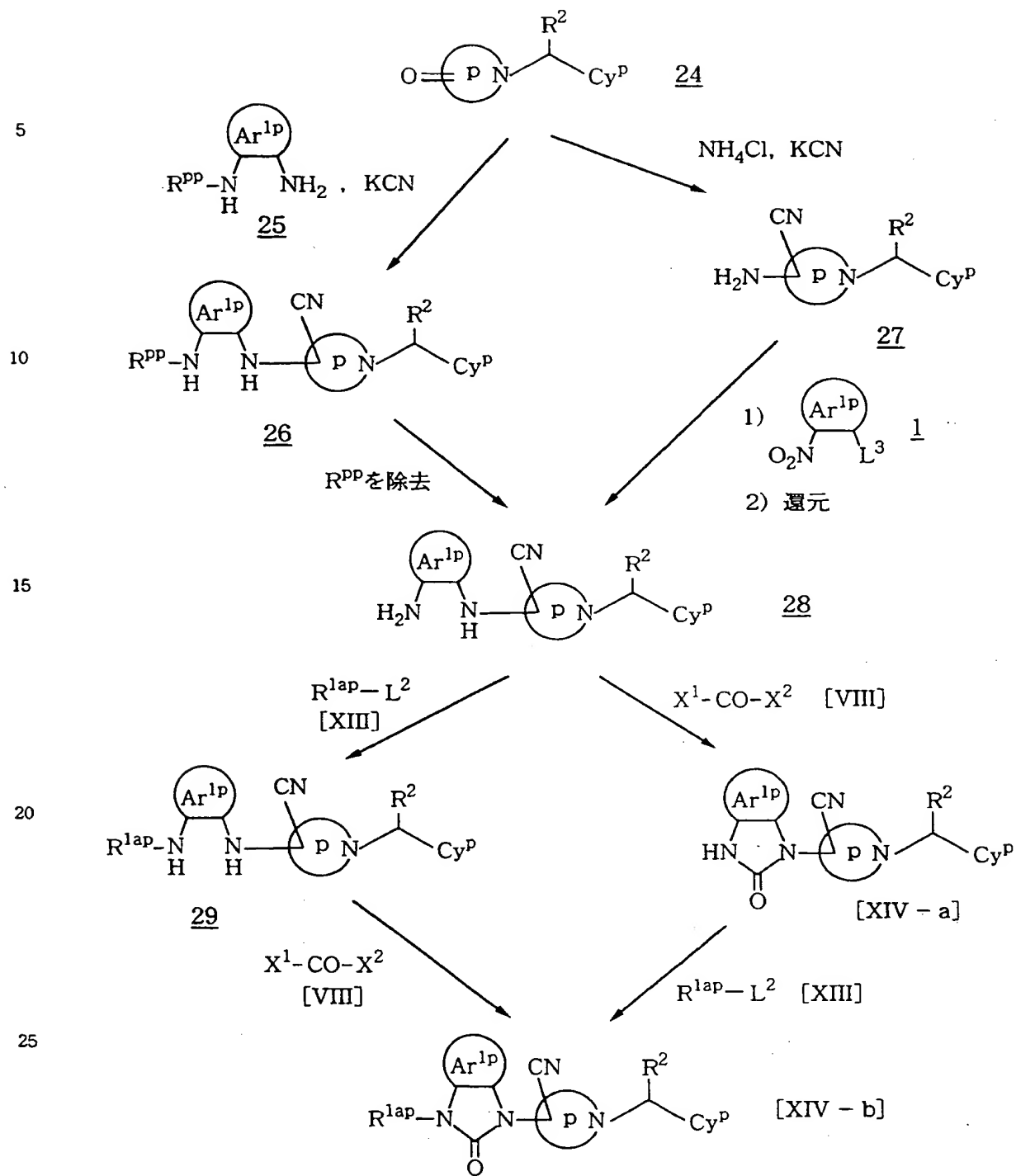
本製造法は一般式 [VII - e] で表される化合物の製造法である。本製造法
 5 によれば、一般式 22 で表される化合物のニトロ基を還元することにより一般
 式 23 で表される化合物を製造し、該化合物 23 に一般式 24 で表される化合物
 を作用させイミンを形成し、次いでこれを還元することにより一般式 [VII -
 e] で表される化合物を製造することができる。

化合物 22 から化合物 23 を製造する工程は、前記製造法 A で化合物 3 から
 10 化合物 6 を製造する工程と同様に行うことができ、したがって反応条件等も
 同様な条件を適用することができる。

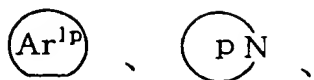
化合物 23 から一般式 [VII - e] で表される化合物を製造する工程は、前記
 製造法 2 で一般式 [II] で表される化合物と一般式 [V] で表される化合物と
 を反応させた後、得られた化合物を還元反応に付す工程と同様に行うことが
 15 でき、したがって反応条件等も同様な条件を適用することができる。

なお、一般式 22 又は 24 で表される化合物は市販品を用いるか、公知の方法
 若しくは参考例記載の方法又はそれらに準じる方法を必要に応じ適宜組み合
 わせることにより製造することができる。

製造法 I



[式中、



L^2 、 L^3 、 $\text{R}^{\text{I}^{\text{AP}}}$ 、 R^{PP} 、 R^2 、 Cy^{P} 、 X^1 及び X^2 は前記の意味を有する]

本製造法は一般式 [XIV - a] 又は [XIV - b] で表される化合物の製造法である。本製造法によれば、一般式 24 で表される化合物に一般式 25 で表される化合物及びシアン化物を作用させ一般式 26 で表される化合物とし、次いで該化合物 26 の保護基 R^{PP} を除去することにより一般式 28 で表される化合物を製造し、続いて、(1) 該化合物 28 に一般式 [XIII] で表される化合物を作用させ一般式 29 で表される化合物とした後、該化合物 29 に一般式 [VIII] で表される化合物を作用させて一般式 [XIV - b] で表される化合物を製造するか、又は (2) 該化合物 28 に一般式 [VIII] で表される化合物を作用させ一般式 [XIV - a] で表される化合物とした後、該化合物 [XIV - a] に一般式 [XIII] で表される化合物を作用させて一般式 [XIV - b] で表される化合物を製造することができる。

なお、一般式 28 で表される化合物は、一般式 24 で表される化合物に塩化アンモニウム及びシアン化物を作用させ一般式 27 で表される化合物とし、次いで該化合物 27 に一般式 1 で表される化合物を作用させた後、得られた化合物のニトロ基を還元することによっても製造することができる。

化合物 24 から化合物 26 又は 27 を製造する工程は、例えば、水、メタノール、エタノール、ジオキサン等の溶媒中、酢酸、亜硫酸水素ナトリウム、塩酸等の存在下、化合物 24 に、シアン化カリウム、シアン化ナトリウム、トリメチルシリルシアニド等のシアン化物及び化合物 25 又は塩化アンモニウムを作用させる、いわゆるストレッカー (Strecker) 反応を応用することにより行うことができる。

シアン化物の使用量は、化合物 24 の 1 モルに対して、1~10 モル、好ましくは 2~3 モルである。

化合物 25 又は塩化アンモニウムの使用量は、それぞれ化合物 24 の 1 モルに対して、1~10 モル、好ましくは 1~3 モルである。

反応温度は、通常、0℃ないし反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは 0℃ないし室温である。

反応時間は、通常、30 分間～5 日間、好ましくは 1 時間～24 時間である。

化合物 26 から化合物 28 を製造する工程は、前記文献 P 記載の方法に従って保護基 R^{pp} を脱保護することにより行うことができる。

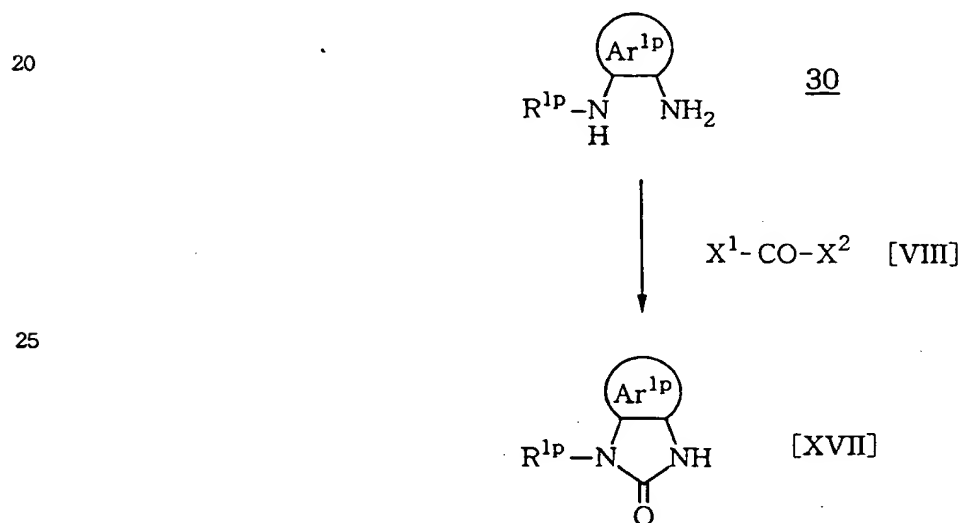
化合物 27 から化合物 28 を製造する工程は、前記製造法 A で化合物 1 から化合物 3 を経由して化合物 6 を製造する工程と同様に行うことができ、したがって反応条件等も同様な条件を適用することができる。

化合物 28 から化合物 29 を製造する工程及び化合物 [XIV - a] から化合物 [XIV - b] を製造する工程は、それぞれ前記製造法 1 で一般式 [II] で表される化合物と一般式 [III] で表される化合物とを反応させる工程と同様に行うことができ、したがって反応条件等も同様な条件を適用することができる。

化合物 28 から化合物 [XIV - a] を製造する工程及び化合物 29 から化合物 [XIV - b] を製造する工程は、それぞれ前記製造法 3 で一般式 [VII] で表される化合物と一般式 [VIII] で表される化合物とを反応させる工程と同様に行うことができ、したがって反応条件等も同様な条件を適用することができる。

なお、一般式 25 で表される化合物は市販品を用いるか、公知の方法若しくは参考例記載の方法又はそれらに準じる方法を必要に応じ適宜組み合わせることにより製造することができる。

製造法 J



30 [式中、



R^{1p}、X¹及びX²は前記の意味を有する]

本製造法は一般式 [XVII] で表される化合物の製造法である。本製造法によれば、一般式 30 で表される化合物に一般式 [VIII] で表される化合物を作用させることにより一般式 [XVII] で表される化合物を製造することができる。

本工程は、前記製造法 3 で一般式 [VII] で表される化合物と一般式 [VIII] で表される化合物とを反応させる工程と同様に行うことができ、したがって反応条件等も同様な条件を適用することができる。

なお、一般式 30 で表される化合物は市販品を用いるか、公知の方法若しくは参考例記載の方法又はそれらに準じる方法を必要に応じ適宜組み合わせることにより製造することができる。

以上の製造法 1 ないし 10 及び A ないし J で得られる化合物の置換基は、必要に応じ、それ自体有機化学の分野でよく知られた方法を用いて化学的修飾を施すことにより、他の置換基へ導くことができ、これにより他の所望の化合物を製造することも可能である。

例えば置換基として水酸基が存在する場合、該水酸基を例えばカルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基等へ変換することができる。また、水酸基を酸化してホルミル基を形成した後、該ホルミル基を有する化合物を各種増炭反応に付すか、又は還元的アミノ化反応に付すこともできる。

水酸基のカルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基又はジ低級アルキルカルバモイルオキシ基への変換は、該水酸基を有する化合物と、例えばホスゲンと、例えばアンモニア、メチルアミン等の低級アルキルアミン又はジメチルアミン等のジ低級アルキルアミンとを反応させることにより行うことができる。

水酸基のアミノ基への変換は、例えばアジド基、ハロゲン原子等を経由することにより行うことができる。

アジド基のアミノ基への変換は、例えばパラジウム-炭素触媒等の金属触媒を用いる接触還元、ホスフィン還元、又は水素化金属錯体を用いる還元等により行うことができる。

5 ハロゲン原子のアミノ基への変換は、例えばアミノ基による置換を行うか、又はアジド基へと変換した後、上記の方法を用いる等により行うことができる。

水酸基の置換基を有していてもよい低級アルコキシ基への変換は、例えばウィリアムソン (Williamson) エーテル合成法等を用いて行うことができる。

10 水酸基のホルミル基への酸化は、例えばスワーン (Swern) 酸化法、ピリジニウムクロクロメイト (PCC) 酸化法、ピリジニウムジクロメイト (PDC) 酸化法等を用いて行うことができる。

増炭反応は、通常、有機化学の分野でよく知られた炭素-炭素結合形成反応を用いて行うことができ、該炭素-炭素結合形成反応としては、例えば塩基の存在下に行われる置換反応若しくは付加反応；有機金属試薬を作用させることによる付加反応；マイケル型付加反応；塩基存在下におけるホスホニウム塩若しくはホスホナートとの反応；テッベ型試薬、野崎-ロンバルド型試薬若しくは金属アルキリデンカルベン錯体等を用いるウィティッヒ相当反応；ハロゲン化物等へ変換後、ハロゲン-金属交換等を行うか、若しくはトシルヒドラゾンへ変換後、*n*-ブチルリチウム等のアルカリ金属塩基等を用いることによりアニオン種を発生させることによる付加反応；又はシモンズ-スミス反応等を挙げることができる。

また、例えば置換基としてアミノ基が存在する場合、該アミノ基を例えば低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、(低級アルキルアミノ) スルホニルアミノ基、(ジ低級アルキルアミノ) スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、(低級アルキルカルバモイル) アミノ基、(ジ低級アルキルカルバモイル) アミノ基等へ変換することができる。

アミノ基の低級アルキルスルホニルアミノ基への変換は、該アミノ基を有する化合物と、例えば塩化メタンスルホニル等の低級アルキルスルホニルクロリド等とを反応させることにより行うことができる。

アミノ基のアミノスルホニルアミノ基、(低級アルキルアミノ) スルホニルアミノ基又は(ジ低級アルキルアミノ) スルホニルアミノ基への変換は、該アミノ基を有する化合物と、例えばスルファモイルクロリド、メチルスルファモイルクロリド等の低級アルキルスルファモイルクロリド又はジメチルスルファモイルクロリド等のジ低級アルキルスルファモイルクロリド等とを反応させることにより行うことができる。

アミノ基のカルバモイルアミノ基、(低級アルキルカルバモイル) アミノ基又は(ジ低級アルキルカルバモイル) アミノ基への変換は、該アミノ基を有する化合物と、例えばホスゲンと、例えばアンモニア、メチルアミン等の低級アルキルアミン又はジメチルアミン等のジ低級アルキルアミンとを反応させることにより行うことができる。

上記置換基の変換反応を行う場合、反応に関与しない官能基は、必要に応じ、適宜、保護した後反応を行い、反応終了後、当該保護基を除去することが好ましい。

本発明の化合物の医薬としての有用性は、例えば下記の薬理試験例により証明される。

薬理試験例 1 (ノシセプチン受容体結合阻害実験)

ヒトノシセプチン受容体遺伝子をコードするcDNAを発現ベクターpCR3 (Invitrogen) に組み込み、pCR3/ORL1を作製した。次にpCR3/ORL1をトランスフェクタム (Nippongene) を用いてCHO細胞に導入し、1mg/ml G418に耐性の安定発現株 (CHO/ORL1細胞) を得た。この安定発現株より膜画分を調製し、受容体結合実験を行なった。

膜画分11 μ g、50pM [125 I] Tyr¹⁴-Nociceptin (Amersham)、1mgSPA (Amersham) 及び被験化合物をNC buffer (50mM Hepes、10mM 塩化ナトリウム、1mM 塩化マグネシウム、2.5mM 塩化カルシウム、0.1% BSA、0.025% バシトラシン、pH7.4) に懸濁し、37℃で60分間インキュベーションした後、放射活性を測定した。ノシセプチン受容体に対する結合活性は、様々な濃度の本発明化合物による [125 I] Tyr¹⁴-Nociceptin 結合の50%阻害濃度 (IC₅₀ 値) で表した。その結果を表1に示す。

表1 ノシセプチン受容体結合阻害作用

化合物	IC ₅₀ 値 (nM)
実施例 6	8.0
実施例 24	6.1
実施例 42 の (3S*, 4S*) 体	1.8
実施例 68	3.0
実施例 95	2.3
実施例 102	1.9

薬理試験例2 (ノシセプチン誘導G蛋白質活性化に対する拮抗作用)

ノシセプチン受容体ORL1を安定発現したCHO細胞を用いて、ノシセプチン誘導G蛋白質活性化に対する被験化合物の作用を検討した。CHO/ORL1細胞より調製した膜画分、50nM ノシセプチン、200pM GTP γ [³⁵S] (NEN)、1.5mg SPA (Amersham) 及び被験化合物をGDP buffer (20mM Hepes、100mM塩化ナトリウム、10mM塩化マグネシウム、1mM EDTA、5 μ M GDP、pH7.4) 中で混合し、25°Cで150分間インキュベートした後、放射活性を測定した。ノシセプチン誘導G蛋白質活性化に対する拮抗作用は、様々な濃度の本発明化合物によるGTP γ [³⁵S] 結合の50%阻害濃度 (IC₅₀値) で表した。その結果を表2に示す。このことから本発明化合物はノシセプチンによるG蛋白質活性化に対して拮抗作用を有することが示された。

表2 ノシセプチン誘導G蛋白質活性化に対する拮抗作用

化合物	IC ₅₀ 値 (nM)
実施例 6	670
実施例 24	18
実施例 42 の (3S*, 4S*) 体	18
実施例 68	27
実施例 95	12
実施例 102	5.8

以上の結果より、本発明の化合物はノシセプチン受容体ORL1へのノシセプチンの結合を特異的に阻害するので、癌性疼痛、術後疼痛、偏頭痛、痛風、慢性リウマチ、慢性疼痛、神経痛等の痛みを伴う疾患に対する鎮痛薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮

痛薬依存性克服薬、鎮痛作用増強薬、抗肥満薬、脳機能改善薬、精神分裂症治療薬、パーキンソン病治療薬、舞蹈病治療薬、抗うつ薬、尿崩症治療薬、多尿症治療薬又は低血圧治療薬として有用である。

一般式 [I] で表される化合物は、経口又は非経口的に投与することができ、
5 そしてそのような投与に適する形態に製剤化することにより、鎮痛薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬依存性克服薬、鎮痛作用増強薬、抗肥満薬、脳機能改善薬、精神分裂症治療薬、パーキンソン病治療薬、舞蹈病治療薬、抗うつ薬、尿崩症治療薬、多尿症治療薬又は低血圧治療薬として供することができる。本発明の化合物を
10 臨床的に用いるにあたり、その投与形態に合わせ、薬剤学的に許容される添加剤を加えて各種製剤化の後投与することも可能である。その際の添加剤としては、製剤分野において通常用いられる各種の添加剤が使用可能であり、例えばゼラチン、乳糖、白糖、酸化チタン、デンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、トウモロコシデンプン、マイクロクリスタリンワックス、白色ワセリン、メタケイ
15 酸アルミン酸マグネシウム、無水りん酸カルシウム、クエン酸、クエン酸三ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ソルビトール、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリソルベート、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン、硬化ヒマシ油、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、タルク、植物油、ベンジルアルコール、アラビアゴム、プロピレングリコール、ポリアルキレングリコール、シクロデキストリン又はヒドロキシプロピルシクロデキストリン等が挙げられる。

これらの添加剤との混合物として製剤化される剤形としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくは坐剤等の固形製剤；又は例えばシロップ
25 剤、エリキシル剤若しくは注射剤等の液体製剤等が挙げられ、これらは、製剤分野における通常の方法に従って調製することができる。なお、液体製剤にあっては、用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させる形であってもよい。また、特に注射剤の場合、必要に応じて生理食塩水又はブドウ糖液に溶解又は懸濁させてもよく、更に緩衝剤や保存剤を添加してもよい。

30 これらの製剤は、本発明の化合物を全薬剤の1.0～100重量%、好ましくは

1.0～60重量%の割合で含有することができる。これらの製剤は、また、治療上有効な他の化合物を含んでいてもよい。

本発明の化合物を鎮痛薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬依存性克服薬、鎮痛作用増強薬、抗肥満薬、脳機能改善薬、精神分裂症治療薬、パーキンソン病治療薬、舞踏病治療薬、抗うつ薬、尿崩症治療薬、多尿症治療薬又は低血圧治療薬として使用する場合、その投与量及び投与回数は、患者の性別、年齢、体重、症状の程度及び目的とする治療効果の種類と範囲等により異なるが、一般に経口投与の場合、成人1日あたり、0.01～20mg/kgを1～数回に分けて、また非経口投与の場合は、0.002～10mg/kgを1～数回に分けて投与するのが好ましい。また、症状によっては予防的に投与することも可能である。

発明を実施するための最良の形態

実施例及び参考例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

実施例1

1-(1-シクロヘキシルメチル-4-ピペリジル)-5-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

4-(2-ケト-5-メチル-1-ベンズイミダゾリニル) ピペリジン50mg及び炭酸カリウム48mgのジメチルホルムアミド3ml懸濁液に、室温下シクロヘキシルメチルブロミド58mgを加え、80℃に加熱し2時間攪拌した。反応液を室温に戻し酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=20/1)にて分離精製し、表題化合物27mgを無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.80 - 1.85 (13H, m), 2.06 (2H, m), 2.16 (2H, d, $J = 7.5\text{Hz}$), 2.36 (3H, s), 2.40 (2H, m), 3.00 (2H, m), 4.32 (1H, m), 6.87 (2H, m), 7.15 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$)

FAB-MS ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 328

実施例2

1 - (1 - シクロプロピルメチル - 4 - ピペリジル) - 5 - メチル - 1, 3 -
ジヒドロ - 2H - ベンズイミダゾール - 2 - オンの製造

シクロプロピルメチルブロミドを用い、実施例1と同様の方法で表題化合物を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) δ : 0.13 (1H, m), 0.54 (1H, m), 0.90 (1H, m), 1.25 (2H, s), 1.81 (3H, m), 2.18 (2H, m), 2.30 - 2.58 (6H, m), 3.25 (2H, m), 4.36 (1H, m), 6.85 (1H, d, J = 8.1Hz), 6.91 (1H, s), 7.21 (1H, d, J = 8.1Hz), 9.10 (1H, brs)

FAB - MS (M + H)⁺ : 286

実施例3

1 - (1 - シクロオクチルメチル - 4 - ピペリジル) - 5 - メチル - 1, 3 -
ジヒドロ - 2H - ベンズイミダゾール - 2 - オンの製造

4 - (2 - ケト - 5 - メチル - 1 - ベンズイミダゾリニル) ピペリジン50mg 及びシクロオクタンカルバルデヒド62mgのテトラヒドロフラン3ml溶液に、
トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム93mgを加え室温で3時間攪拌した。

反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン = 3/1) にて分離精製し、表題化合物43mgを無色固体として得た。

¹H - NMR (CDCl₃) δ : 1.25 (2H, m), 1.40 - 1.85 (15H, m), 2.04 - 2.20 (4H, m), 2.35 - 2.48 (5H, m), 3.02 (2H, m), 4.32 (1H, m), 6.85 (1H, d, J = 8.1Hz), 6.90 (1H, s), 7.15 (1H, d, J = 8.1Hz), 8.66 (1H, brs)

FAB - MS (M + H)⁺ : 356

実施例4

1 - [1 - (ビシクロ [4.4.0] デカ - 3 - イルメチル) - 4 - ピペリジル] -
5 - メチル - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - ベンズイミダゾール - 2 - オンの製造

ビシクロ [4.4.0] デカン - 3 - カルバルデヒドを用い、実施例3と同様の方法で表題化合物を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) δ : 0.82 - 1.45 (10H, m), 1.45 - 1.80 (8H, m), 2.00 - 2.21 (5H, m), 2.36 (3H, s), 2.42 (2H, m), 3.03 (2H, m), 4.35

(1H, m), 6.88 (2H, m), 7.16 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 8.31 (1H, brs)

FAB-MS ($M + H$)⁺ : 382

実施例5

5 1-[1-(ビスクロ[4.4.0]デカ-2-イルメチル)-4-ピペリジル]-
5-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

ビスクロ[4.4.0]デカン-2-カルバルデヒドを用い、実施例3と同様の
 方法で表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.68-1.00 (4H, m), 1.09-1.35 (5H, m),
 1.40-1.84 (9H, m), 2.00 (3H, m), 2.23 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.45
 10 (2H, m), 3.04 (2H, m), 4.35 (1H, m), 6.86 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 6.93 (1H,
 s), 7.16 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 9.23 (1H, brs)

FAB-MS ($M + H$)⁺ : 382

実施例6

15 1-(1-シクロオクチルメチル-4-ピペリジル)-1,3-ジヒドロ-2
H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

4-(2-ケト-1-ベンズイミダゾリニル)ピペリジンを用い、実施例3
 と同様の方法で表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.28 (5H, m), 1.42-1.84 (12H, m), 2.05-
 2.18 (4H, m), 2.45 (2H, m), 3.04 (2H, m), 4.35 (1H, m), 7.06 (3H,
 20 m), 7.28 (1H, m), 9.10 (1H, br)

FAB-MS ($M + H$)⁺ : 342

実施例7

25 1-[1-(1-シクロヘキシルエチル)-4-ピペリジル]-5-メチル-
1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

1-シクロヘキシルエチルp-トルエンスルホネートを用い、実施例1と同
 様の方法で表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.92 (3H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 1.19 (2H, m), 1.25
 (5H, m), 1.75 (5H, m), 2.10 (1H, m), 2.26 (3H, m), 2.37 (3H, s), 2.40
 (1H, m), 2.64 (1H, m), 2.80 (2H, m), 4.28 (1H, m), 6.87 (2H, m), 7.14
 30 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 8.52 (1H, br)

FAB-MS (M + H)⁺ : 342

実施例8

1-[1-(1-シクロヘキシルエチル)-4-ピペリジル]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

4-(2-ケト-1-ベンズイミダゾリニル)ピペリジンと1-シクロヘキシルエチルp-トルエンスルホネートを用い、実施例1と同様の方法で表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.92 (3H, d, J = 6.6Hz), 1.15 - 1.40 (7H, m), 1.68 - 1.89 (5H, m), 2.12 (1H, m), 2.20 - 2.50 (4H, m), 2.68 (1H, m), 2.84 (2H, m), 4.33 (1H, m), 7.08 (3H, m), 7.32 (1H, m), 8.92 (1H, brs)

FAB-MS (M + H)⁺ : 328

実施例9

1-[1-(トリシクロ [3.3.1.1^{3,7}] デカ-1-イルメチル)-4-ピペリジル]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

4-(2-ケト-1-ベンズイミダゾリニル)ピペリジンとトリシクロ [3.3.1.1^{3,7}] デカン-1-カルバルデヒドを用い、実施例3と同様の方法で表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.52 (4H, m), 1.70 (9H, m), 1.96 (6H, m), 2.42 (4H, m), 2.89 (2H, m), 4.29 (1H, m), 7.08 (3H, m), 7.28 (1H, m), 8.76 (1H, brs)

FAB-MS (M + H)⁺ : 366

実施例10

1-[1-(ビスシクロ [4.4.0] デカ-2-イルメチル)-4-ピペリジル]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

4-(2-ケト-1-ベンズイミダゾリニル)ピペリジンとビスシクロ [4.4.0] デカン-2-カルバルデヒドを用い、実施例3と同様の方法で表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.80 - 1.01 (4H, m), 1.10 - 1.32 (5H, m), 1.40 - 1.85 (9H, m), 2.00 (3H, m), 2.22 (2H, m), 2.48 (2H, m), 3.04

(2H, m), 4.38 (1H, m), 7.06 (3H, m), 7.30 (1H, m), 9.19 (1H, br)

FAB-MS (M + H)⁺ : 368

実施例 11

5 1-(1-シクロノニルメチル-4-ピペリジル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

4-(2-ケト-1-ベンズイミダゾリニル)ピペリジンとシクロノナンカルバルデヒドを用い、実施例3と同様の方法で表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.25 (4H, m), 1.34 (1H, m), 1.42-1.68 (9H, m), 1.79 (3H, m), 2.14-2.20 (5H, m), 2.45 (2H, m), 2.64 (1H, s),
10 3.03 (2H, m), 4.35 (1H, m), 7.06 (3H, m), 7.34 (1H, m), 9.44 (1H, br)

FAB-MS (M + H)⁺ : 356

実施例 12

15 1-(1-シクロオクチルメチル-4-ピペリジル)-3-(3-ヒドロキシプロピル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

実施例6で得られた1-(1-シクロオクチルメチル-4-ピペリジル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンとt-ブチルジメチルシリルオキシプロピルブロミドを用い、実施例30と同様の方法で表題化合物を得た。

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.25 (2H, m), 1.40-1.98 (18H, m), 2.05-2.19 (4H, m), 2.45 (2H, m), 3.03 (2H, m), 3.54 (2H, m), 4.07 (2H, t, J = 9.1Hz), 4.36 (1H, m), 7.02-7.15 (3H, m), 7.32 (1H, m)

FAB-MS (M + H)⁺ : 400

実施例 13

25 1-(1-シクロオクチルメチル-4-ピペリジル)-3-プロパルギル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

実施例6で得られた1-(1-シクロオクチルメチル-4-ピペリジル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン30mgのジメチルホルムアミド3ml溶液に60%水素化ナトリウム6mgを加え、室温で1時間攪拌し、次いでプロパルギルブロミド22mgを加え、更に室温で30分間攪拌した。

30

反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン＝1／2）にて分離精製し、表題化合物29mgを無色液体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.25 (1H, m), 1.40 – 1.85 (16H, m), 2.03 – 2.18 (4H, m), 2.28 (1H, t, J = 2.7Hz), 2.42 (2H, m), 3.00 (2H, m), 4.34 (1H, m), 4.68 (2H, d, J = 2.7Hz), 7.10 (2H, m), 7.19 (1H, m), 7.30 (1H, m)

FAB-MS (M + H)⁺ : 380

実施例 14

1 – (1 – シクロデシルメチル – 4 – ピペリジル) – 1, 3 – ジヒドロ – 2H – ベンズイミダゾール – 2 – オンの製造

4 – (2 – ケト – 1 – ベンズイミダゾリニル) ピペリジンとシクロデカンカルバルデヒドを用い、実施例 3 と同様の方法で表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.38 – 1.69 (18H, m), 1.80 (3H, m), 2.04 – 2.18 (4H, m), 2.45 (2H, m), 3.02 (2H, m), 4.35 (1H, m), 7.07 (3H, m), 7.28 (1H, m), 9.19 (1H, brs)

FAB-MS (M + H)⁺ : 370

実施例 15

1 – (1 – シクロオクチルメチル – 4 – ピペリジル) – 3 – (4 – ピリジルメチル) – 1, 3 – ジヒドロ – 2H – ベンズイミダゾール – 2 – オン塩酸塩の製造

実施例 6 で得られた 1 – (1 – シクロオクチルメチル – 4 – ピペリジル) – 1, 3 – ジヒドロ – 2H – ベンズイミダゾール – 2 – オン 30mg のジメチルホルムアミド 3ml 溶液に 60 % 水素化ナトリウム 9mg を加え、室温で 1 時間攪拌し、次いで 4 – ピリジルメチルクロリド 46mg のジメチルホルムアミド 1ml 溶液を加え、更に室温で 3 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝100／1）にて分離精製し、10 % 塩化水素 – メタノールに溶解後、溶媒を留去

し、表題化合物 32mg を白色固体として得た。

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.28 – 2.12 (17H, m), 2.88 – 3.08 (4H, m), 3.17 (2H, m), 3.60 (2H, m), 4.65 (1H, m), 5.38 (2H, s), 7.10 (3H, m), 7.81 (1H, d, J = 4.8Hz), 7.86 (2H, d, J = 6.6Hz), 8.82 (2H, d, J = 6.6Hz), 10.39 (1H, br)

FAB-MS ($M + H$) $^+$: 433

実施例 16

1 – (1 – シクロオクチルメチル – 4 – ピペリジル) – 3 – メチル – 1, 3 – ジヒドロ – 2H – ベンズイミダゾール – 2 – オンの製造

ヨードメタンを用い、実施例 13 と同様の方法で表題化合物を得た。

^1H -NMR (CDCl_3) δ : 1.24 (3H, m), 1.40 – 1.80 (14H, m), 2.02 – 2.16 (4H, m), 2.42 (2H, m), 2.99 (2H, m), 3.41 (3H, s), 4.35 (1H, m), 6.97 (1H, m), 7.07 (2H, m), 7.27 (1H, m)

FAB-MS ($M + H$) $^+$: 356

実施例 17

1 – (1 – シクロオクチルメチル – 4 – ピペリジル) – 3 – (3 – ピリジルメチル) – 1, 3 – ジヒドロ – 2H – ベンズイミダゾール – 2 – オン塩酸塩の製造

3 – ピリジルメチルクロリドを用い、実施例 15 と同様の方法で表題化合物を得た。

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.28 – 1.69 (12H, m), 1.75 (2H, m), 1.90 (2H, m), 2.04 (1H, m), 2.92 (4H, m), 3.15 (2H, m), 3.60 (2H, m), 4.64 (1H, m), 5.26 (2H, s), 7.06 (2H, m), 7.26 (1H, m), 7.87 (2H, m), 8.31 (1H, m), 8.78 (1H, t, J = 5.1Hz), 8.88 (1H, d, J = 5.1Hz), 10.50 (1H, br)

FAB-MS ($M + H$) $^+$: 433

実施例 18

1 – (1 – シクロオクチルメチル – 4 – ピペリジル) – 3 – (2 – ピリジルメチル) – 1, 3 – ジヒドロ – 2H – ベンズイミダゾール – 2 – オン塩酸塩の製造

2-ピリジルメチルクロリドを用い、実施例15と同様の方法で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.20 – 1.68 (12H, m), 1.75 (2H, m), 1.90 (2H, m), 2.05 (1H, m), 2.94 (4H, m), 3.15 (2H, m), 3.62 (2H, m), 4.63 (1H, m), 5.24 (2H, s), 7.06 (3H, m), 7.38 (1H, m), 7.46 (1H, m), 7.76 (1H, d, $J = 7.2\text{Hz}$), 7.95 (1H, m), 8.60 (1H, m), 10.18 (1H, br)

FAB-MS ($M + H$)⁺ : 433

実施例19

1 – (1-シクロヘプチル-4-ピペリジル) – 1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

4 – (2-ケト-1-ベンズイミダゾリニル) ピペリジンとシクロヘプチルメチルメタンスルホネートを用い、実施例1と同様の方法で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.15 (2H, m), 1.40 – 1.74 (9H, m), 1.82 (4H, m), 2.05 – 2.19 (4H, m), 2.45 (2H, m), 3.01 (2H, m), 4.35 (1H, m), 7.08 (3H, m), 7.28 (1H, m), 9.36 (1H, brs)

FAB-MS ($M + H$)⁺ : 328

実施例20

1 – [1 – (ビスクロ [3.2.1] オクタ-3-イルメチル) – 4-ピペリジル] – 1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

4 – (2-ケト-1-ベンズイミダゾリニル) ピペリジンとビスクロ [3.2.1] オクタン-3-カルバルデヒドを用い、実施例3と同様の方法で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.03 (2H, t, $J = 12.0\text{Hz}$), 1.25 – 1.95 (11H, m), 2.04 – 2.25 (6H, m), 2.42 (2H, m), 3.01 (2H, m), 4.35 (1H, m), 7.07 (3H, m), 7.28 (1H, m), 9.30 (1H, br)

FAB-MS ($M + H$)⁺ : 340

実施例21

1 – [1 – (1-シクロオクテニルメチル) – 4-ピペリジル] – 1, 3-ジ

ヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

4-(2-ケト-1-ベンズイミダゾリニル) ピペリジンと1-シクロオクテンカルバルデヒドを用い、実施例3と同様の方法で表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.45-1.68 (8H, m), 1.79 (2H, m), 2.00-2.15 (4H, m), 2.25 (2H, m), 2.44 (2H, m), 2.88 (2H, s), 3.04 (2H, m), 4.35 (1H, m), 5.53 (1H, t, J = 7.8Hz), 7.07 (3H, m), 7.29 (1H, m), 8.77 (1H, br)

FAB-MS (M + H)⁺ : 340

実施例22

10 1-[1-(1-シクロデセニルメチル)-4-ピペリジル]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

4-(2-ケト-1-ベンズイミダゾリニル) ピペリジンと1-シクロデセニルメチルメタンスルホネートを用い、実施例1と同様の方法で表題化合物を得た。

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.15-1.84 (10H, m), 2.02-2.50 (10H, m), 2.89 (6/5H, s), 2.96 (4/5H, s), 3.05 (4H, m), 3.44 (1H, m), 5.36 (2/5H, t, J = 9.0Hz), 5.66 (3/5H, J = 7.8Hz), 7.06 (3H, m), 7.28 (1H, m), 8.66 (1H, brs)

FAB-MS (M + H)⁺ : 368

20 実施例23

1-[1-(1-エチルシクロオクチルメチル)-4-ピペリジル]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

(1) 4-(2-ニトロフェニルアミノ)-1-(1-エチルシクロオクチルメチル) ピペリジンの製造

25 4-アミノ-1-(1-エチルシクロオクチルメチル) ピペリジン100mg及び2-フルオロニトロベンゼン57mgのシクロヘキサノール2ml溶液に炭酸ナトリウム43mg及びヨウ化カリウム40mgを加え、150℃で3時間加熱攪拌した。反応液を室温に戻し酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン = 1/10) にて分離精製し、
30

表題化合物 140mg を黄色油状物質として得た。

(2) 1 - [1 - (1 - エチルシクロオクチルメチル) - 4 - ピペリジル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - ベンズイミダゾール - 2 - オンの製造

4 - (2 - ニトロフェニルアミノ) - 1 - (1 - エチルシクロオクチルメチル) ピペリジン 140mg をメタノール 10ml - クロロホルム 5ml 混合溶媒に溶解し、10%パラジウム - 炭素 50mg を加え、水素雰囲気下、常圧、室温で 3 時間攪拌した。反応溶液をセライトろ過後、ろ液を濃縮した。続いて、得られた残渣をクロロホルム 10ml に溶解し、カルボニルジイミダゾール 130mg を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン = 1/3) にて分離精製し、表題化合物 123mg を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.81 (3H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 1.23 (2H, m), 1.36 (2H, q, $J = 7.5\text{Hz}$), 1.42 - 1.75 (12H, m), 2.10 (2H, s), 2.42 (4H, m), 2.89 (2H, m), 4.29 (1H, m), 7.07 (3H, m), 7.25 (1H, m), 8.25 (1H, br)

FAB - MS ($M + H$) $^+$: 370

実施例 24

1 - (1 - シクロオクチルメチル - 4 - ピペリジル) - 3 - エチル - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - ベンズイミダゾール - 2 - オンの製造

ヨードエタンを用い、実施例 13 と同様の方法で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (3H, m), 1.34 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.40 - 1.80 (14H, m), 2.03 - 2.18 (4H, m), 2.42 (2H, m), 2.98 (2H, m), 3.94 (2H, q, $J = 7.2\text{Hz}$), 4.34 (1H, m), 7.00 (1H, m), 7.05 (2H, m), 7.28 (1H, m)

FAB - MS ($M + H$) $^+$: 370

実施例 25

1 - (1 - シクロオクチルメチル - 4 - ピペリジル) - 3 - イソプロピル - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - ベンズイミダゾール - 2 - オンの製造

イソプロピルブロミドを用い、実施例 13 と同様の方法で表題化合物を得た。

^1H -NMR (CDCl_3) δ : 1.25 (3H, m), 1.43 – 1.84 (20H, m), 2.02 – 2.18 (4H, m), 2.43 (2H, m), 2.99 (2H, m), 4.36 (1H, m), 4.74 (1H, quintet, $J = 6.9\text{Hz}$), 7.05 (2H, m), 7.14 (1H, m), 7.28 (1H, m)

FAB-MS ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 384

5 実施例 26

1 – (1 – シクロオクチルメチル – 4 – ピペリジル) – 3 – イソブチル – 1, 3 – ジヒドロ – 2H – ベンズイミダゾール – 2 – オンの製造

イソブチルヨードを用い、実施例 13 と同様の方法で表題化合物を得た。

10 ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 0.96 (6H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 1.26 (3H, m), 1.42 – 1.84 (14H, m), 2.02 – 2.28 (5H, m), 2.43 (2H, m), 2.99 (2H, m), 3.67 (2H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.34 (1H, m), 6.98 (1H, m), 7.05 (2H, m), 7.28 (1H, m)

FAB-MS ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 398

実施例 27

15 1 – [1 – (2 – メチレンシクロオクチルメチル) – 4 – ピペリジル] – 1, 3 – ジヒドロ – 2H – ベンズイミダゾール – 2 – オンの製造

(1) 1 – [1 – (2 – オキソシクロオクチルメチル) – 4 – ピペリジル] – 1, 3 – ジヒドロ – 2H – ベンズイミダゾール – 2 – オンの製造

20 4 – (2 – ケト – 1 – ベンズイミダゾリニル) ピペリジン 218mg のエタノール 3ml 溶液に、氷冷下 1N 塩酸 1ml 及びパラホルムアルデヒド 40mg を加え室温にした。ここへシクロオクタノン 155mg のエタノール 2ml 溶液を加えた後、55°C に加熱し 2 時間、更に 75°C で 16 時間攪拌した。反応液を濃縮し飽和重曹水 10ml を加えてアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後濃縮し、表題化合物 25 330mg を黄色油状物として得た。

30 ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 1.22 – 1.32 (1H, m), 1.38 – 1.90 (11H, m), 2.08 – 2.23 (2H, m), 2.31 – 2.47 (5H, m), 2.78 (1H, dd, $J = 12\text{Hz}$, 8.9Hz), 2.91 – 3.04 (2H, brm), 3.09 (1H, brd, $J = 12\text{Hz}$), 4.27 – 4.38 (1H, m), 7.01 – 7.07 (2H, m), 7.08 – 7.14 (1H, m), 7.18 – 7.24 (1H, m), 9.84 (1H, brs)

FAB-MS (M + H)⁺ : 356

(2) 1 - [1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルシクロオクチルメチル) - 4 -
ピペリジル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - ベンズイミダゾール - 2 - オンの製造

1 - [1 - (2 - オキソシクロオクチルメチル) - 4 - ピペリジル] - 1, 3 -
5 ジヒドロ - 2H - ベンズイミダゾール - 2 - オン 27mg のテトラヒドロフラン
2ml 溶液を -76°C に冷却し、メチルリチウム、臭化リチウム錯塩のエーテル
溶液 (1.5M) 0.15ml を加え 40 分間攪拌した。水 5ml を加えて室温に戻し、酢
酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾
燥した後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
10 (クロロホルム/メタノール = 20/1) にて分離精製し、表題化合物 23mg を
黄色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.34 (3H, s), 1.38 - 1.67 (10H, m), 1.76 -
1.85 (3H, m), 1.91 - 2.03 (2H, m), 2.15 - 2.31 (2H, m), 2.34 - 2.51 (2H,
m), 2.65 (1H, dd, J = 13Hz, 4.6Hz), 2.78 (1H, dd, J = 13Hz, 5.1Hz),
15 3.12 (1H, brd, J = 11Hz), 3.29 (1H, brd, J = 11Hz), 4.35 - 4.46 (1H,
m), 5.9 - 6.4 (1H, br), 6.98 - 7.10 (3H, m), 7.17 - 7.21 (1H, m), 9.2 -
9.8 (1H, br)

HR-MS (M + H)⁺ : 372.2633

(3) 1 - [1 - (2 - メチレンシクロオクチルメチル) - 4 - ピペリジル] -
20 1, 3 - ジヒドロ - 2H - ベンズイミダゾール - 2 - オンの製造

1 - [1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルシクロオクチルメチル) - 4 - ピ
ペリジル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - ベンズイミダゾール - 2 - オン 29mg の
酢酸エチル 0.5ml 溶液にトリエチルアミン 0.02ml 及びメタンスルホニルクロ
リド 0.5ml を加え、室温で 1 時間 40 分攪拌した。生成した不溶物を濾去し濾
25 液を濃縮して得られた残渣をアセトニトリル 0.5ml に溶解した。ここへ 1,
8 - ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデセン 20mg のテトラヒドロフラン 0.5ml 溶
液を加え、室温で 13.5 時間攪拌した。反応液を濃縮し得られた残渣をシリカ
ゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) にて分離精製し、表題化合物
16mg を黄色油状物として得た。

30 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.20 - 1.90 (14H, m), 2.03 - 2.47 (7H, m),

3.00 – 3.10 (2H, m), 4.30 – 4.40 (1H, m), 4.80 (1H, s), 4.87 (1H, s),
7.03 – 7.11 (3H, m), 7.26 – 7.30 (1H, m), 9.40 – 9.75 (1H, br)

FAB – MS (M + H)⁺ : 354

実施例 28

5 1 – [1 – (2 – メチルシクロオクチルメチル) – 4 – ピペリジル] – 1, 3 –
 ジヒドロ – 2H – ベンズイミダゾール – 2 – オンの製造

1 – [1 – (2 – メチレンシクロオクチルメチル) – 4 – ピペリジル] – 1,
3 – ジヒドロ – 2H – ベンズイミダゾール – 2 – オン 7mg の酢酸エチル 5ml 溶
液に 10% パラジウム – 炭素 7mg を加え、水素気流下 21.5 時間攪拌した。不
10 溶物を濾去し、濾液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグ
ラフィー (酢酸エチル) にて分離精製し、表題化合物 2.5mg を油状物として
得た。

¹H – NMR (CDCl₃) δ : 0.81 – 0.96 (3H, m), 1.20 – 1.50 (7H, m),
1.53 – 1.73 (3H, m), 1.77 – 2.0 (7H, m), 2.07 – 2.30 (3H, m), 2.37 –
15 2.50 (2H, m), 4.27 – 4.40 (1H, m), 7.04 – 7.10 (2H, m), 7.26 – 7.30 (2H,
m), 8.59 (1H, brs)

FAB – MS (M + H)⁺ : 356

実施例 29

20 1 – (1 – シクロオクチルメチル – 4 – ピペリジル) – 3 – プロピル – 1, 3 –
 ジヒドロ – 2H – ベンズイミダゾール – 2 – オンの製造

プロピルヨージドを用い、実施例 13 と同様の方法で表題化合物を得た。

¹H – NMR (CDCl₃) δ : 0.98 (3H, t, J = 7.5Hz), 1.27 (3H, m), 1.44 –
1.80 (18H, m), 2.03 – 2.15 (4H, m), 2.42 (2H, m), 2.98 (2H, m), 3.84
(2H, t, J = 7.2Hz), 4.36 (1H, m), 6.99 (1H, m), 7.06 (2H, m), 7.28 (1H,
25 m)

FAB – MS (M + H)⁺ : 384

実施例 30

30 1 – (1 – シクロオクチルメチル – 4 – ピペリジル) – 3 – (2 – ヒドロキ
 シエチル) – 1, 3 – ジヒドロ – 2H – ベンズイミダゾール – 2 – オンの製造

実施例 6 で得られた 1 – (1 – シクロオクチルメチル – 4 – ピペリジル) –

1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン30mgのジメチルホルムアミド3ml溶液に60%水素化ナトリウム9mgを加え、室温で1時間攪拌し、次いでt-ブチルジメチルシリルオキシエチルブロミド69mgのジメチルホルムアミド1ml溶液を加え、更に室温で3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣にクロロホルム3mlを加え、続いて室温で1Mフッ素化テトラブチルアンモニウム-テトラヒドロフラン溶液0.35mlを加え1時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール=100/1）にて分離精製し、表題化合物15mgを白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (2H, m), 1.38 – 1.83 (15H, m), 2.02 – 2.16 (4H, m), 2.43 (2H, m), 3.00 (2H, m), 3.97 (2H, t, $J = 5.4\text{Hz}$), 4.05 (2H, t, $J = 5.4\text{Hz}$), 4.35 (1H, m), 7.18 (3H, m), 7.20 (1H, m)

FAB-MS ($M + H$) $^+$: 386

実施例31

1-(1-シクロオクチルメチル-4-ピペリジル)-3-メトキシメチル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

メトキシメチルクロリドを用い、実施例13と同様の方法で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (2H, m), 1.40 – 1.82 (15H, m), 2.04 – 2.18 (4H, m), 2.44 (2H, m), 3.00 (2H, m), 3.37 (3H, s), 3.46 (1H, m), 5.29 (2H, s), 7.07 – 7.18 (3H, m), 7.29 (1H, m)

FAB-MS ($M + H$) $^+$: 386

実施例32

1-(1-シクロオクチルメチル-4-ピペリジル)-3-(2-メトキシエチル)-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

メトキシエチルブロミドを用い、実施例13と同様の方法で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (2H, m), 1.40 – 1.82 (15H, m), 2.02 – 2.18 (4H, m), 2.43 (2H, m), 3.00 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.68 (2H, t,

$J = 5.7\text{Hz}$), 4.05 (2H, t, $J = 5.7\text{Hz}$), 4.35 (1H, m), 7.08 (3H, m), 7.28 (1H, m)

FAB-MS (M + H)⁺ : 400

実施例 33

5 1 - (1-シクロオクチルメチル-4-ピペリジル) - 3 - (2-ジメチルアミノエチル) - 1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン二塩酸塩の製造

ジメチルアミノエチルクロリド塩酸塩を用い、実施例 15 と同様の方法で表題化合物を得た。

10 ¹H-NMR (DMSO - d₆) δ : 1.30 - 1.92 (15H, m), 2.83 (3H, s), 2.85 (3H, s), 2.95 (2H, m), 2.34 (2H, m), 3.40 (2H, t, $J = 6.3\text{Hz}$), 3.56 - 3.72 (6H, m), 4.24 (2H, t, $J = 6.3\text{Hz}$), 4.59 (1H, m), 7.10 (2H, m), 7.36 (1H, m), 7.82 (1H, m), 10.52 (2H, br)

FAB-MS (M + H)⁺ : 412

15 実施例 34

1 - (1-シクロオクチルメチル-4-ピペリジル) - 3 - (2-ジエチルアミノエチル) - 1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン二塩酸塩の製造

20 ジエチルアミノエチルブロミド臭化水素酸塩を用い、実施例 15 と同様の方法で表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO - d₆) δ : 1.21 (6H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.30 - 1.92 (15H, m), 2.92 (4H, m), 3.06 - 3.55 (10H, m), 3.60 (2H, m), 4.27 (2H, t, $J = 6.6\text{Hz}$), 4.59 (1H, m), 7.10 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.80 (1H, m), 10.46 (1H, br), 10.70 (1H, br)

25 FAB-MS (M + H)⁺ : 440

実施例 35

1 - [(3RS, 4RS) - 1-シクロオクチルメチル-3-メチル-4-ピペリジル] - 1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

(1) 1-ベンジル-3-メチル-4-アミノピペリジンの製造

30 1-ベンジル-3-メチル-4-ピペリドン 500mg のメタノール 20ml 溶液

に、酢酸アンモニウム1.9g及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム310mgを加え、室温で5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、1N水酸化ナトリウムで洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、表題化合物470mgを油状物質として得た。

5 (2) (3RS, 4RS) - 3 - メチル - 4 - (2 - ニトロフェニルアミノ) - 1 - ベンジルピペリジンの製造

1 - ベンジル - 3 - メチル - 4 - アミノピペリジン470mg及び2 - フルオロニトロベンゼン325mgのシクロヘキサノール5ml溶液に炭酸ナトリウム245mg及びヨウ化カリウム20mgを加え、150℃で4時間加熱攪拌した。反応液を室温に戻し酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン＝1／10）にて分離精製し、表題化合物(3RS, 4RS) - 3 - メチル - 4 - (2 - ニトロフェニルアミノ) - 1 - ベンジルピペリジン287mgを黄色油状物質として、また(3RS, 4SR) - 3 -
15 メチル - 4 - (2 - ニトロフェニルアミノ) - 1 - ベンジルピペリジン218mgを黄色油状物質として得た。

(3) 1 - [(3RS, 4RS) - 1 - ベンジル - 3 - メチル - 4 - ピペリジル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - ベンズイミダゾール - 2 - オンの製造

(3RS, 4RS) - 3 - メチル - 4 - (2 - ニトロフェニルアミノ) - 1 - ベンジルピペリジン285mgをメタノール10ml - クロロホルム1ml混合溶媒に溶解し、10%パラジウム - 炭素80mgを加え、水素雰囲気下、常圧、室温で4時間攪拌した。反応溶液をセライトろ過後、ろ液を濃縮した。続いて、得られた残渣をクロロホルム10mlに溶解し、カルボニルジイミダゾール220mgを加え、室温で15時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝100／1）にて分離精製し、表題化合物155mgを白色固体として得た。

25 (4) (3RS, 4RS) - 4 - (2 - ケト - 1 - ベンズイミダゾリニル) - 3 - メチルピペリジンの製造

1 - [(3RS, 4RS) - 1 - ベンジル - 3 - メチル - 4 - ピペリジル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - ベンズイミダゾール - 2 - オン150mgをメタノール5ml及

びクロロホルム3mlの混合溶媒に溶解し、20%水酸化パラジウム50mgを加え、3気圧の水素雰囲気下室温で12時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、濾液の溶媒を留去し、表題化合物140mgを白色固体として得た。

5 (5) 1-[(3RS, 4RS)-1-シクロオクチルメチル-4-ピペリジル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

(3RS, 4RS)-4-(2-ケト-1-ベンズイミダゾリニル)-3-メチルピペリジン及びシクロオクタンカルバルデヒドを用い、実施例3と同様の方法で表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.76 (3H, d, J = 6.6Hz), 1.26 (2H, m), 1.45 - 1.82 (14H, m), 2.13 (4H, m), 2.42 (1H, m), 2.55 (1H, m), 2.99 (2H, m), 3.98 (1H, m), 7.07 (3H, m), 7.25 (1H, m), 8.48 (1H, brs)

FAB-MS (M + H)⁺ : 355

実施例36

15 1-[(3RS, 4SR)-1-シクロオクチルメチル-3-メチル-4-ピペリジル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

実施例35(2)で得られた(3RS, 4SR)-3-メチル-4-(2-ニトロフェニルアミノ)-1-ベンジルピペリジンを用い、実施例35(3)、(4)及び(5)と同様の方法で表題化合物を得た。

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.16 (3H, d, J = 7.2Hz), 1.45 - 1.80 (14H, m), 2.04 (3H, m), 2.28 (2H, m), 2.76 (1H, m), 3.03 (2H, m), 4.46 (1H, m), 7.05 (3H, m), 7.20 (1H, m), 8.31 (1H, brs)

FAB-MS (M + H)⁺ : 355

実施例37

25 1-[(3RS, 4RS)-1-シクロオクチルメチル-3-エトキシカルボニル-4-ピペリジル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

(1) 1-シクロオクチルメチル-3-エトキシカルボニル-4-ピペリドンの製造

30 3-エトキシカルボニル-4-ピペリドン塩酸塩500mg及びシクロオクタンカルバルデヒド420mgのテトラヒドロフラン25ml溶液に、トリアセトキ

シ水素化ホウ素ナトリウム1000mgを加え室温で13時間攪拌した。

反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン＝30／1）にて分離精製し、表題化合物325mgを無色固体として得た。

(2) (3RS, 4RS) - 1 - シクロオクチルメチル - 3 - エトキシカルボニル - 4 - (2 - ニトロフェニルアミノ) ピペリジンの製造

1 - シクロオクチルメチル - 3 - エトキシカルボニル - 4 - ピペリドン200mgのメタノール10ml溶液に酢酸アンモニウム523mg及びシアノ水素化ナトリウム85mgを加え、室温で3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、1N水酸化ナトリウムで洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシクロヘキサノール1mlに溶解し、2 - フルオロニトロベンゼン116mg、炭酸ナトリウム88mg及びヨウ化カリウム10mgを加え、150℃で17時間加熱攪拌した。反応液を室温に戻し酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン＝10／1）及び分取用薄層クロマトグラフィー（Kieselgel™60F₂₅₄, Art5744（メルク社製）；酢酸エチル／ヘキサン＝2／1）にて分離精製し、表題化合物67mgを黄色油状物質として、また異性体（3RS, 4SR） - 1 - シクロオクチルメチル - 3 - エトキシカルボニル - 4 - (2 - ニトロフェニルアミノ) ピペリジン30mgを黄色油状物質として得た。

(3) 1 - [(3RS, 4RS) - 1 - シクロオクチルメチル - 3 - エトキシカルボニル - 4 - ピペリジル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - ベンズイミダゾール - 2 - オンの製造

(3RS, 4RS) - 1 - シクロオクチルメチル - 3 - エトキシカルボニル - 4 - (2 - ニトロフェニルアミノ) ピペリジンを用い、実施例35(3)と同様の方法で表題化合物を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) δ : 0.96 (3H, t, J = 7.5Hz), 1.25 (2H, m), 1.44 - 1.83 (14H, m), 2.16 (3H, m), 2.25 (1H, t, J = 11.7Hz), 2.56 (1H, m), 3.00 (1H, m), 3.19 (1H, m), 3.64 (1H, m), 3.90 (2H, m), 4.40 (1H,

m), 7.05 (3H, m), 7.16 (1H, m), 8.40 (1H, brs)

FAB-MS (M + H)⁺ : 414

実施例 38

5 1 - [(3RS, 4SR) - 1 - シクロオクチルメチル - 3 - エトキシカルボニル - 4 - ピペリジル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - ベンズイミダゾール - 2 - オンの製造

実施例 37 (2) で得られた (3RS, 4SR) - 1 - シクロオクチルメチル - 3 - エトキシカルボニル - 4 - (2 - ニトロフェニルアミノ) ピペリジンを用い、実施例 35 (3) と同様の方法で表題化合物を得た。

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.09 (3H, t, J = 7.2Hz), 1.21 (2H, m), 1.42 - 1.75 (14H, m), 1.99 (1H, m), 2.10 (1H, m), 2.17 (2H, m), 2.38 (1H, m), 3.06 (1H, m), 3.28 (1H, m), 3.34 (1H, m), 3.98 (2H, m), 4.36 (1H, m), 7.02 (3H, m), 7.53 (1H, m), 8.10 (1H, brs)

FAB-MS (M + H)⁺ : 414

15 実施例 39

1 - [(3RS, 4RS) - 1 - シクロオクチルメチル - 3 - ヒドロキシメチル - 4 - ピペリジル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - ベンズイミダゾール - 2 - オンの製造

20 1 - [(3RS, 4RS) - 1 - シクロオクチルメチル - 3 - エトキシカルボニル - 4 - ピペリジル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - ベンズイミダゾール - 2 - オン 12mg のテトラヒドロフラン 2ml 溶液に、水素化リチウムアルミニウム 3mg を加え室温で 1 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル 1ml を加え 5 分間攪拌した後、反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 30/1) にて分離精製し、表題化合物 5mg を無色固体として得た。

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.25 (2H, m), 1.35 - 1.90 (15H, m), 2.05 - 2.30 (4H, m), 2.36 (1H, m), 2.62 (1H, m), 3.03 (2H, m), 3.38 (2H, m), 4.38 (1H, m), 7.08 (3H, m), 7.30 (1H, m), 9.18 (1H, brs)

30 FAB-MS (M + H)⁺ : 372

実施例 40

1 - [(3RS, 4SR) - 1 - シクロオクチルメチル - 3 - ヒドロキシメチル - 4 - ピペリジル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - ベンズイミダゾール - 2 - オンの製造

5 1 - [(3RS, 4SR) - 1 - シクロオクチルメチル - 3 - エトキシカルボニル - 4 - ピペリジル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - ベンズイミダゾール - 2 - オンを用い、実施例 39 と同様の方法で表題化合物を得た。

^1H - NMR (CDCl_3) δ : 1.10 - 1.90 (18H, m), 2.04 (1H, m), 2.15 (2H, m), 2.61 (1H, m), 3.15 (2H, m), 3.38 (1H, m), 3.92 (1H, m), 4.70 (1H, m), 7.08 (3H, m), 7.87 (1H, m), 9.21 (1H, brs)

FAB - MS ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 372

実施例 41

15 1 - [(3RS, 4RS) - 1 - シクロオクチルメチル - 3 - エトキシカルボニル - 4 - ピペリジル] - 3 - エチル - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - ベンズイミダゾール - 2 - オンの製造

1 - [(3RS, 4RS) - 1 - シクロオクチルメチル - 3 - エトキシカルボニル - 4 - ピペリジル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - ベンズイミダゾール - 2 - オンとヨードエタンを用い、実施例 13 と同様の方法で表題化合物を得た。

20 ^1H - NMR (CDCl_3) δ : 0.91 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.25 (2H, m), 1.32 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.42 - 1.80 (13H, m), 2.17 (4H, m), 2.26 (1H, t, $J = 11.4\text{Hz}$), 2.58 (1H, m), 2.99 (1H, m), 3.18 (1H, m), 3.66 (1H, m), 3.86 (2H, q, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.91 (2H, q, $J = 7.2\text{Hz}$), 4.39 (1H, m), 6.98 (1H, m), 7.06 (2H, m), 7.16 (1H, m)

FAB - MS ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 442

25 実施例 42

1 - [(3RS, 4RS) - 1 - シクロオクチルメチル - 3 - ヒドロキシメチル - 4 - ピペリジル] - 3 - エチル - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - ベンズイミダゾール - 2 - オンの製造

30 1 - [(3RS, 4RS) - 1 - シクロオクチルメチル - 3 - エトキシカルボニル - 4 - ピペリジル] - 3 - エチル - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - ベンズイミダ

ゾール-2-オンを用い、実施例39と同様の方法で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (2H, m), 1.34 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.40 – 1.78 (13H, m), 1.89 (1H, m), 2.04 – 2.33 (6H, m), 2.61 (1H, m), 3.00 (2H, m), 3.34 (2H, m), 3.96 (2H, m), 4.39 (1H, m), 7.08 (3H, m), 7.32 (1H, m)

FAB-MS ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 400

上記で得られた1-[(3RS, 4RS)-1-シクロオクチルメチル-3-ヒドロキシメチル-4-ピペリジル]-3-エチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンを光学活性カラム(ダイセル社製CHIRALPAK AD カラム; 0.1%ジエチルアミン、ヘキサン/イソプロピルアルコール=800/200)にて光学分割し、先行画分より、便宜上、表題化合物の(3R*, 4R*)体、 $[\alpha]_D^{20} - 6.20^\circ$ ($c = 1.000$, 0.1N HCl) (塩酸塩として)、と称する化合物を、後画分より、便宜上、表題化合物の(3S*, 4S*)体、 $[\alpha]_D^{20} + 6.40^\circ$ ($c = 1.000$, 0.1N HCl) (塩酸塩として)、と称する化合物を得た。

実施例43

1-[(3RS, 4RS)-1-シクロオクチルメチル-3-エトキシカルボニル-4-ピペリジル]-3-プロピル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

1-[(3RS, 4RS)-1-シクロオクチルメチル-3-エトキシカルボニル-4-ピペリジル]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンとヨードプロパンを用い、実施例13と同様の方法で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.91 (3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 0.95 (3H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 1.22 (2H, m), 1.40 – 1.80 (16H, m), 2.16 (3H, m), 2.26 (1H, t, $J = 11.4\text{Hz}$), 2.58 (1H, m), 2.98 (1H, m), 3.16 (1H, m), 3.67 (1H, m), 3.83 (2H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 3.86 (2H, q, $J = 7.1\text{Hz}$), 4.39 (1H, m), 6.96 (1H, m), 7.05 (2H, m), 7.15 (1H, m)

FAB-MS ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 456

実施例44

1-[(3RS, 4RS)-1-シクロオクチルメチル-3-ヒドロキシメチル-4-ピペリジル]-3-プロピル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

ルー 2-オンの製造

1- [(3RS, 4RS) - 1-シクロオクチルメチル-3-エトキシカルボニル-4-ピペリジル] - 3-プロピル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンを用い、実施例 39 と同様の方法で表題化合物を得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.96 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.24 (2H, m), 1.40 - 1.92 (18H, m), 2.16 (3H, m), 2.26 (1H, m), 2.60 (1H, m), 3.00 (2H, m), 3.33 (2H, m), 3.87 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 4.39 (1H, m), 7.06 (3H, m), 7.31 (1H, m)

FAB-MS ($M + H$) $^+$: 414

10 上記で得られた 1- [(3RS, 4RS) - 1-シクロオクチルメチル-3-ヒドロキシメチル-4-ピペリジル] - 3-プロピル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンを光学活性カラム (ダイセル社製 CHIRALPAK AD カラム ; 0.1% ジエチルアミン、ヘキサン/イソプロピルアルコール = 800/200) にて光学分割し、先行画分より、便宜上、表題化合物の (3R*, 4R*) 体と称する化合物を、後画分より、便宜上、表題化合物の (3S*, 4S*) 体と称する化合物を得た。

実施例 45

20 1- [(3RS, 4RS) - 1- (ビシクロ [4.4.0] デカ-2-イルメチル) - 3-ヒドロキシメチル-4-ピペリジル] - 1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

(1) 1- [(3RS, 4RS) - 1-ベンジル-3-エトキシカルボニル-4-ピペリジル] - 1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

1-ベンジル-3-エトキシカルボニル-4-ピペリドンを用い、実施例 37

(2) 及び (3) と同様の方法で表題化合物を得た。

25 (2) 1- [(3RS, 4RS) - 3-エトキシカルボニル-4-ピペリジル] - 1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

1- [(3RS, 4RS) - 1-ベンジル-3-エトキシカルボニル-4-ピペリジル] - 1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンを用い、参考例 2 (3) と同様の方法で表題化合物を得た。

30 (3) 1- [(3RS, 4RS) - 1- (ビシクロ [4.4.0] デカ-2-イルメチル) -

3-エトキシカルボニル-4-ピペリジル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

1-[(3RS, 4RS)-3-エトキシカルボニル-4-ピペリジル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン及びビシクロ [4.4.0] デカ
5 ン-2-カルバルデヒドを用い、実施例3と同様の方法で表題化合物を得た。

(4) 1-[(3RS, 4RS)-1-(ビシクロ [4.4.0] デカ-2-イルメチル)-3-ヒドロキシメチル-4-ピペリジル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミ
ダゾール-2-オンの製造

1-[(3RS, 4RS)-1-(ビシクロ [4.4.0] デカ-2-イルメチル)-3-
10 エトキシカルボニル-4-ピペリジル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミ
ダゾール-2-オンを用い、実施例39と同様の方法で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.80-1.04 (4H, m), 1.06-2.72 (21H, m),
2.92-3.18 (2H, m), 3.39 (2H, s), 4.30-4.43 (1H, m), 7.03-7.34 (4H,
m), 9.10 (1H, s)

15 FAB-MS ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 398

実施例 46

1-[(3RS, 4RS)-1-シクロノニルメチル-3-ヒドロキシメチル-4-
ピペリジル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

(1) 1-[(3RS, 4RS)-1-シクロノニルメチル-3-エトキシカルボニ
20 ル-4-ピペリジル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オ
ンの製造

実施例45(2)で得られた1-[(3RS, 4RS)-3-エトキシカルボニル-
4-ピペリジル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンと
シクロノナンカルバルデヒドを用い、実施例3と同様の方法で表題化合物を
25 得た。

(2) 1-[(3RS, 4RS)-1-シクロノニルメチル-3-ヒドロキシメチル-
4-ピペリジル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの
製造

1-[(3RS, 4RS)-1-シクロノニルメチル-3-エトキシカルボニル-
30 4-ピペリジル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンを

用い、実施例 39 と同様の方法で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.78 – 0.92 (4H, m), 1.08 – 2.40 (19H, m),
2.51 – 2.68 (1H, m), 3.03 (2H, m), 3.38 (2H, s), 4.24 – 4.43 (2H, m),
7.04 – 7.34 (4H, m), 8.46 (1H, br)

5 FAB – MS ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 386

実施例 47

1 – [1 – シクロオクチルメチル – 3, 3 – ビス (ヒドロキシメチル) – 4 –
ピペリジル] – 1, 3 – ジヒドロ – 2H – ベンズイミダゾール – 2 – オン塩酸塩
の製造

10 (1) 1 – ベンジル – 3, 3 – ビス (ヒドロキシメチル) – 4 – ピペリドンの製造
1 – ベンジル – 4 – ピペリドン 0.96g をテトラヒドロフラン 10ml に溶解し、
35%ホルムアルデヒド 0.6ml を加えた。これを氷冷し、炭酸カリウム 104mg
の水溶液 20ml を加え、2.5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、有
機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得
15 られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/
ヘキサン = 3/1) にて分離精製し、表題化合物 266mg を無色結晶として得
た。

(2) 1 – ベンジル – 3, 3 – ビス [(メトキシメチルオキシ) メチル] – 4 – ピ
ペリドンの製造

20 1 – ベンジル – 3, 3 – ビス (ヒドロキシメチル) – 4 – ピペリドン 259mg
を塩化メチレン 4ml に溶解し、窒素雰囲気下、0°C にてメトキシメチルクロリ
ド 0.18ml 及びジイソプロピルエチルアミン 0.45ml を加え、室温で 11 時間攪
拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナ
トリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマ
25 トグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン = 1/3) にて分離精製し、表題化合物
236mg を無色油状物として得た。

(3) 1 – ベンジル – 3, 3 – ビス [(メトキシメチルオキシ) メチル] – 4 – (2 –
ニトロフェニルアミノ) ピペリジンの製造

30 1 – ベンジル – 3, 3 – ビス [(メトキシメチルオキシ) メチル] – 4 – ピ
ペリドンを用い、実施例 35 (1) 及び (2) と同様の方法で表題化合物を得た。

(4) 1-[1-シクロオクチルメチル-3,3-ビス[(メトキシメチルオキシ)メチル]-4-ピペリジル]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

5 1-ベンジル-3,3-ビス[(メトキシメチルオキシ)メチル]-4-(2-ニトロフェニルアミノ)ピペリジンを用い、実施例35(3)、(4)及び(5)と同様の方法で表題化合物を得た。

(5) 1-[1-シクロオクチルメチル-3,3-ビス(ヒドロキシメチル)-4-ピペリジル]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン塩酸塩の製造

10 1-[1-シクロオクチルメチル-3,3-ビス[(メトキシメチルオキシ)メチル]-4-ピペリジル]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン7mgをテトラヒドロフラン0.2mlに溶解し、6N塩酸2mlを加え、60°Cで4時間攪拌した。反応液を濃縮し、表題化合物9mgを無色粉末として得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1.32-1.79 (17H, m), 1.95-2.14 (4H, m), 3.00-3.06 (2H, br), 3.14-3.78 (9H, m), 7.07-7.31 (4H, m)

FAB-MS ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 402

実施例 48

20 1-[1-シクロオクチルメチル-3,3-ビス(ヒドロキシメチル)-4-ピペリジル]-3-エチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

(1) 1-[1-シクロオクチルメチル-3,3-ビス[(メトキシメチルオキシ)メチル]-4-ピペリジル]-3-エチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

25 実施例47(4)で得られた1-[1-シクロオクチルメチル-3,3-ビス[(メトキシメチルオキシ)メチル]-4-ピペリジル]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンとヨードエタンを用い、実施例13と同様の方法で表題化合物を得た。

30 (2) 1-[1-シクロオクチルメチル-3,3-ビス(ヒドロキシメチル)-4-ピペリジル]-3-エチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-

2-オンの製造

1-[1-シクロオクチルメチル-3,3-ビス[(メトキシメチルオキシ)メチル]-4-ピペリジル]-3-エチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンを用い、実施例47(5)と同様の方法で表題化合物を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 1.31 (3H, t, J = 7.2Hz), 1.36 - 1.87 (15H, m), 1.96 - 2.04 (1H, m), 2.17 - 2.25 (1H, m), 3.05 (2H, brd, J = 7.8Hz), 3.13 - 3.35 (2H, m), 3.52 - 3.62 (4H, m), 3.65 - 3.82 (2H, m), 3.93 - 4.03 (2H, m), 7.10 - 7.27 (3H, m), 7.72 - 7.75 (1H, m)

FAB-MS (M + H)⁺ : 430

実施例 49

1-[(2RS, 4RS)-1-シクロオクチルメチル-2-ヒドロキシメチル-4-ピペリジル]-3-エチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

(1) 1-ベンジル-6-メトキシカルボニル-1,6-ジヒドロ-4(5H)-ピリジノンの製造

窒素雰囲気下、2-ヒドロキシ-2-メトキシ酢酸メチルエステル480mgのテトラヒドロフラン40ml溶液にモレキュラーシーブ3A 4gを加え、更にベンジルアミン0.44mlを加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液から不溶物を濾去し、濾液にトランス-1-メトキシ-3-トリメチルシリルオキシ-1,3-ブタジエン2.6mlを加え、次いで1.0M塩化亜鉛-エーテル溶液4.0mlを滴下し、室温で4時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/3~2/1)にて分離精製し、表題化合物422mgを黄色油状物として得た。

(2) 1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチルピペリジンの製造

1-ベンジル-6-メトキシカルボニル-1,6-ジヒドロ-4(5H)-ピリジノン212mgのメタノール-テトラヒドロフラン(1:1)6ml溶液を、窒素雰囲気下、氷冷し、水素化ホウ素ナトリウム342mgを加え、室温で14時間攪拌した。反応液に塩化リチウム175mgを加え、6時間後、塩化リチウム

125mgを追加し、更に3日間攪拌した。反応液を氷冷し、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、表題化合物の粗生成物 204mg を得た。

5 (3) 1-ベンジル-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-4-ヒドロキシピペリジンの製造

上記反応で得られた1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチルピペリジンの粗生成物204mgを塩化メチレン4mlに溶解し、tert-ブチルジメチルシリルクロリド149mg、トリエチルアミン0.14ml及び4-ジメチルアミノピリジン11mgを加え、室温で18時間攪拌した。反応液に水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/2~2/1)にて分離精製し、表題化合物126mgを無色油状物として得た。

15 (4) (2RS, 4RS) - 及び (2RS, 4SR) - 4-アジド-1-ベンジル-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル) ピペリジンの製造

1-ベンジル-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-4-ヒドロキシピペリジン123mgのテトラヒドロフラン4ml溶液を氷冷し、窒素雰囲気下、トリフェニルホスフィン146mg、ジフェニルりん酸アジド0.12ml及びジイソプロピルアゾカルボキシラート0.12mlを順次加え、室温で1時間攪拌した。反応液を氷冷し、飽和重曹水及び水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/6)にて分離精製し、表題化合物の(2RS, 4SR)体40mgを無色油状物として、表題化合物の(2RS, 4RS)体85mgを黄色油状物として得た。

25 (5) (2RS, 4RS) - 1-ベンジル-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル) - 4-(2-ニトロフェニルアミノ) ピペリジンの製造

(2RS, 4RS) - 4-アジド-1-ベンジル-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル) ピペリジン82mgを水-テトラヒドロフラン(1:10) 3mlに溶解し、トリフェニルホスフィン61mgを加え、85℃で4時間攪拌した。反

応液を濃縮して得られた残渣を用い、実施例35(2)と同様の方法で表題化合物を得た。

(6) 1-[(2RS, 4RS)-1-ベンジル-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-4-ピペリジル]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

(2RS, 4RS)-1-ベンジル-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-4-(2-ニトロフェニルアミノ)ピペリジンを用い、実施例35(3)と同様の方法で表題化合物を得た。

(7) 1-[(2RS, 4RS)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-1-シクロオクチルメチル-4-ピペリジル]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

1-[(2RS, 4RS)-1-ベンジル-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-4-ピペリジル]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン22mgをメタノール20mgに溶解し、10%パラジウム-炭素を加え、水素圧4kg/cm²にて22時間反応させた。反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮して得られた残渣を用い、実施例35(5)と同様の方法で表題化合物を得た。

(8) 1-[(2RS, 4RS)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-1-シクロオクチルメチル-4-ピペリジル]-3-エチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

1-[(2RS, 4RS)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-1-シクロオクチルメチル-4-ピペリジル]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンとヨードエタンを用い、実施例13と同様の方法で表題化合物を得た。

(9) 1-[(2RS, 4RS)-1-シクロオクチルメチル-2-ヒドロキシメチル-4-ピペリジル]-3-エチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

1-[(2RS, 4RS)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-1-シクロオクチルメチル-4-ピペリジル]-3-エチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン2mgのテトラヒドロフラン2ml溶

液に1.0M テトラブチルアンモニウムフルオリド-テトラヒドロフラン溶液
0.05mlを加え、室温で1時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、
溶媒を留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (Kieselgel™
60F₂₅₄, Art5744 (メルク社製); クロロホルム/メタノール=20/1) にて分離精製し、表題化合物1.3mgを無色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.32 (3H, t, J=7Hz), 1.45-1.78 (15H, brm),
1.82-1.92 (1H, m), 1.92-2.12 (1H, m), 2.80-2.90 (1H, m), 2.95-
3.10 (2H, m), 3.18-3.44 (2H, m), 3.60-3.69 (2H, m), 3.78-3.98 (4H,
m), 4.27-4.46 (1H, m), 7.01-7.17 (4H, m)

FAB-MS (M+H)⁺ : 400

実施例50

1-[(3RS, 4RS)-1-シクロオクチルメチル-3-メトキシメチル-4-
ピペリジル]-3-エチル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-
2-オンの製造

1-[(3RS, 4RS)-1-シクロオクチルメチル-3-ヒドロキシメチル-
4-ピペリジル]-3-エチル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-
2-オン28mgのジメチルホルムアミド溶液に60%水素化ナトリウム
4mgを加え、室温で30分間攪拌し、次いでヨードメタン45μlを加え、更に
室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗
浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲ
ルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=1/4) にて分離精製
し、表題化合物4mgを無色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.80-0.93 (1H, m), 1.18-1.39 (6H, m),
1.40-1.88 (13H, m), 1.88-2.19 (4H, m), 2.42-2.83 (2H, m), 2.94-
3.20 (6H, m), 3.90-4.00 (2H, m), 4.10-4.23 (1H, m), 6.98-7.12 (4H,
m)

FAB-MS (M+H)⁺ : 414

実施例51

1-[(3RS, 4RS)-3-ベンジルオキシメチル-1-シクロオクチルメチル-

ル-4-ピペリジル]-3-エチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダ
ゾール-2-オンの製造

ベンジルブロミドを用い、実施例50と同様の方法で表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.81 - 0.92 (1H, m), 1.18 - 1.39 (8H, m),
1.40 - 1.82 (10H, m), 1.82 - 2.57 (7H, m), 2.80 - 3.34 (4H, m), 3.83 -
4.02 (2H, m), 4.15 - 4.32 (2H, m), 6.97 - 7.39 (9H, m)

FAB-MS (M + H)⁺ : 490

実施例52

1-[(3RS, 4RS)-1-シクロオクチルメチル-3-ヒドロキシメチル-
4-ピペリジル]-3-(2-ジメチルアミノエチル)-1,3-ジヒドロ-2
H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

1-[(3RS, 4RS)-1-シクロオクチルメチル-3-エトキシカルボニ
ル-4-ピペリジル]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オ
ンとジメチルアミノエチルクロリド塩酸塩を用い、実施例13、次いで実施例
39と同様の方法で表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.19 - 1.37 (4H, m), 1.40 - 1.93 (12H, m),
1.98 - 2.40 (12H, m), 2.51 - 2.71 (3H, m), 2.95 - 3.08 (2H, m), 3.27 -
3.38 (2H, m), 3.93 - 4.10 (2H, m), 4.32 - 4.44 (1H, m), 7.02 - 7.13 (3H,
m), 7.29 - 7.35 (1H, m)

FAB-MS (M + H)⁺ : 443

上記で得られた1-[(3RS, 4RS)-1-シクロオクチルメチル-3-ヒド
ロキシメチル-4-ピペリジル]-3-(2-ジメチルアミノエチル)-1,3-
ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンを光学活性カラム(ダイセル
社製CHIRALPAK AD カラム; 0.1% ジエチルアミン、ヘキサン/イソプロ
ピルアルコール=400/200)にて光学分割し、先行画分より、便宜上、表題
化合物の(3R*, 4R*)体、[α]_D²⁰ - 18.8° (c = 1.000, CHCl₃) (二塩酸塩と
して)、と称する化合物を、後画分より、便宜上、表題化合物の(3S*, 4S*)
体、[α]_D²⁰ + 13.4° (c = 1.000, CHCl₃) (二塩酸塩として)、と称する化合
物を得た。

実施例53

1 - [(3RS, 4RS) - 1 - シクロオクチルメチル - 3 - ヒドロキシメチル - 4 - ピペリジル] - 3 - イソプロピル - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - ベンズイミダゾール - 2 - オンの製造

1 - [(3RS, 4RS) - 1 - シクロオクチルメチル - 3 - エトキシカルボニル - 4 - ピペリジル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - ベンズイミダゾール - 2 - オンとイソプロピルブロミドを用い、実施例13、次いで実施例39と同様の方法で表題化合物を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) δ : 1.16 - 1.35 (5H, m), 1.37 - 1.79 (18H, m), 1.98 - 2.40 (5H, m), 2.49 - 2.69 (1H, m), 2.96 - 3.07 (2H, m), 3.25 - 3.38 (2H, m), 4.30 - 4.42 (1H, m), 4.68 - 4.80 (1H, m), 7.02 - 7.39 (4H, m)

FAB - MS (M + H)⁺ : 414

実施例54

1 - [(3RS, 4RS) - 1 - シクロオクチルメチル - 3 - ヒドロキシメチル - 4 - ピペリジル] - 3 - (2 - メトキシエチル) - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - ベンズイミダゾール - 2 - オンの製造

1 - [(3RS, 4RS) - 1 - シクロオクチルメチル - 3 - エトキシカルボニル - 4 - ピペリジル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - ベンズイミダゾール - 2 - オンとメトキシエチルブロミドを用い、実施例13、次いで実施例39と同様の方法で表題化合物を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) δ : 1.18 - 1.33 (5H, m), 1.38 - 1.92 (12H, m), 1.95 - 2.25 (6H, m), 2.98 - 3.14 (2H, m), 3.24 - 3.39 (5H, m), 3.68 (2H, m), 4.05 - 4.13 (2H, m), 4.31 - 4.47 (1H, m), 7.02 - 7.17 (3H, m), 7.29 - 7.40 (1H, m)

FAB - MS (M + H)⁺ : 430

実施例55

1 - [1 - (1 - メチルシクロオクチルメチル) - 4 - ピペリジル] - 3 - プロパルギル - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - ベンズイミダゾール - 2 - オンの製造

4 - (2 - ケト - 1 - ベンズイミダゾリニル) ピペリジンと1 - メチルシクロオクタン - 1 - カルバルデヒドを用い、実施例3、次いで実施例13と同様

の方法で表題化合物を得た。

^1H -NMR (CDCl_3) δ : 0.89 (3H, s), 1.28 (3H, m), 1.40 – 1.75 (13H, m), 2.10 (2H, s), 2.27 (1H, t, $J = 2.7\text{Hz}$), 2.48 (4H, m), 2.89 (2H, m), 4.27 (1H, m), 4.67 (2H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 7.12 (2H, m), 7.18 (1H, m), 7.28 (1H, m)

FAB-MS ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 394

実施例 56

1 – [1 – (1 – エチルシクロオクチルメチル) – 4 – ピペリジル] – 3 – プロパルギル – 1, 3 – ジヒドロ – 2H – ベンズイミダゾール – 2 – オンの製造

実施例 23 で得られた 1 – [1 – (1 – エチルシクロオクチルメチル) – 4 – ピペリジル] – 1, 3 – ジヒドロ – 2H – ベンズイミダゾール – 2 – オンを用い、実施例 13 と同様の方法で表題化合物を得た。

^1H -NMR (CDCl_3) δ : 0.80 (3H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 1.18 – 1.74 (18H, m), 2.09 (2H, s), 2.27 (1H, t, $J = 2.1\text{Hz}$), 2.41 (4H, m), 2.88 (2H, m), 4.28 (1H, m), 4.67 (2H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.11 (2H, m), 7.18 (1H, m), 7.28 (1H, m)

FAB-MS ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 408

実施例 57

1 – [1 – (1 – プロピルシクロオクチルメチル) – 4 – ピペリジル] – 3 – プロパルギル – 1, 3 – ジヒドロ – 2H – ベンズイミダゾール – 2 – オンの製造

4 – (2 – ケト – 1 – ベンズイミダゾリニル) ピペリジンと 1 – プロピルシクロオクタン – 1 – カルバルデヒドを用い、実施例 3、次いで実施例 13 と同様の方法で表題化合物を得た。

^1H -NMR (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.25 (6H, m), 1.40 – 1.74 (14H, m), 2.10 (2H, s), 2.27 (1H, t, $J = 2.7\text{Hz}$), 2.40 (4H, m), 2.85 (2H, m), 4.28 (1H, m), 4.67 (2H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 7.10 (2H, m), 7.18 (1H, m), 7.25 (1H, m)

FAB-MS ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 422

実施例 58

1 – [(3RS, 4RS) – 1 – シクロオクチルメチル – 3 – ジメチルアミノメチル]

ル-4-ピペリジル]-3-エチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダ
ゾール-2-オンの製造

(1) 1-[(3RS, 4RS)-1-シクロオクチルメチル-3-ホルミル-4-ピ
ペリジル]-3-エチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-
5 オンの製造

実施例42で得られた1-[(3RS, 4RS)-1-シクロオクチルメチル-3-
ヒドロキシメチル-4-ピペリジル]-3-エチル-1,3-ジヒドロ-2H-
ベンズイミダゾール-2-オン480mg及びトリエチルアミン1.0mlのジメチ
ルスルホキシド10ml溶液に、室温下、三酸化硫黄・ピリジン錯体570mgの
10 ジメチルスルホキシド10ml溶液を加え、室温下2時間攪拌した。反応液を酢
酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、
溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸
エチル／ヘキサン=1／3）にて分離精製し、表題化合物253mgを得た。

(2) 1-[(3RS, 4RS)-1-シクロオクチルメチル-3-ジメチルアミノメ
チル-4-ピペリジル]-3-エチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダ
15 ゾール-2-オンの製造

1-[(3RS, 4RS)-1-シクロオクチルメチル-3-ホルミル-4-ピペ
リジル]-3-エチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オ
ンとジメチルアミンのテトラヒドロフラン溶液を用い、実施例3と同様の方
20 法で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.85-0.94 (3H, m), 1.18-1.38 (5H, m),
1.39-1.80 (13H, m), 1.96-2.25 (10H, m), 2.37-2.73 (2H, m), 2.94-
3.27 (2H, m), 3.90-4.13 (3H, m), 6.98-7.30 (4H, m)

FAB-MS ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 427

25 実施例59

1-[(3RS, 4RS)-1-シクロオクチルメチル-3-メチルアミノメチ
ル-4-ピペリジル]-3-エチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダ
ゾール-2-オンの製造

実施例58で得られた1-[(3RS, 4RS)-1-シクロオクチルメチル-3-
30 ホルミル-4-ピペリジル]-3-エチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイ

ミダゾール-2-オンとメチルアミン塩酸塩を用い、実施例3と同様の方法で表題化合物を得た。

^1H -NMR (CDCl_3) δ : 1.16 – 1.38 (6H, m), 1.38 – 1.90 (13H, m), 1.92 – 2.67 (12H, m), 2.94 – 3.20 (2H, m), 3.93 (2H, m), 4.10 – 4.23 (1H, m), 6.97 – 7.12 (3H, m), 7.24 – 7.31 (1H, m)

FAB-MS ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 413

実施例60

1 – [(3S*, 4S*) – 3 – アミノメチル – 1 – シクロオクチルメチル – 4 –
ピペリジル] – 3 – エチル – 1, 3 – ジヒドロ – 2H – ベンズイミダゾール –
2 – オンの製造

(1) 1 – [(3S*, 4S*) – 3 – アジドメチル – 1 – シクロオクチルメチル – 4 –
ピペリジル] – 3 – エチル – 1, 3 – ジヒドロ – 2H – ベンズイミダゾール –
2 – オンの製造

実施例42で得られた1 – [(3S*, 4S*) – 1 – シクロオクチルメチル – 3 –
ヒドロキシメチル – 4 – ピペリジル] – 3 – エチル – 1, 3 – ジヒドロ – 2H –
ベンズイミダゾール – 2 – オン99mgの酢酸エチル7ml溶液に、室温下トリ
エチルアミン86 μl 、次いでメタンスルホンクロリド30 μl を加え、30分
間室温で攪拌した。反応液中の不溶物を濾去し、濾液を留去した。得られた
残渣をジメチルホルムアミド2.5mlに溶解し、アジ化ナトリウム48mlを加
え、80°Cで1時間攪拌した。反応液を室温に戻し酢酸エチルで希釈し、水及
び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られ
た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン =
1/1）にて分離精製し、表題化合物75mgを無色固体として得た。

(2) 1 – [(3S*, 4S*) – 3 – アミノメチル – 1 – シクロオクチルメチル – 4 –
ピペリジル] – 3 – エチル – 1, 3 – ジヒドロ – 2H – ベンズイミダゾール –
2 – オンの製造

1 – [(3S*, 4S*) – 3 – アジドメチル – 1 – シクロオクチルメチル – 4 –
ピペリジル] – 3 – エチル – 1, 3 – ジヒドロ – 2H – ベンズイミダゾール –
2 – オン350mgをメタノール35mlに溶解し、20%水酸化パラジウム150mg
及び10%塩化水素 – メタノール5mlを加え、水素雰囲気下、常圧、室温で15

時間攪拌した。反応液をセライト濾過後、濾液を濃縮した。続いて、得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、1N水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝50／1）にて分離精製し、表題化合物223mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.80 – 0.97 (3H, m), 1.86 – 1.36 (8H, m), 1.42, – 1.88 (8H, m), 1.88 – 2.32 (7H, m), 2.42 – 2.58 (3H, m), 3.03 – 3.16 (2H, m), 3.91 – 3.99 (2H, m), 4.26 – 4.31 (1H, m), 6.99 – 7.12 (3H, m), 7.30 – 7.34 (1H, m)

FAB – MS ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 399

$[\alpha]_D^{20} + 10.8^\circ$ ($c = 0.5$, CHCl_3)

実施例61

3 – (2 – アミノエチル) – 1 – (1 – シクロオクチルメチル – 4 – ピペリジル) – 1, 3 – ジヒドロ – 2H – ベンズイミダゾール – 2 – オンの製造

実施例6で得られた1 – (1 – シクロオクチルメチル – 4 – ピペリジル) – 1, 3 – ジヒドロ – 2H – ベンズイミダゾール – 2 – オン360mgのジメチルホルムアミド8ml溶液に60%水素化ナトリウム64mgを加え、室温で1時間攪拌し、次いでビス (tert – ブトキシカルボニル) アミノエチルブロミド515mgを加え、80℃で更に15時間攪拌した。反応液を室温に戻し酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣を10%塩化水素 – メタノールに溶解し、室温で1時間攪拌した。反応液を濃縮後、酢酸エチルで希釈し、2N水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝40／1）にて分離精製し、表題化合物307mgを白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.18 – 2.03 (19H, m), 2.10 – 2.20 (4H, m), 2.48 (2H, m), 3.02 – 3.14 (4H, m), 3.96 (2H, t, $J = 6.3\text{Hz}$), 4.38 (1H, m), 7.08 (3H, m), 7.32 (1H, m)

FAB – MS ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 385

実施例62

1 - (1 - シクロオクチルメチル - 4 - ピペリジル) - 1, 3 - ジヒドロ - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 2 - オンの製造

4 - クロロ - 3 - ニトロピリジンと4 - アミノ - 1 - シクロオクチルメチルピペリジンを用い、実施例23と同様の方法で表題化合物を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) δ : 1.26 (2H, m), 1.42 - 1.86 (15H, m), 2.10 (4H, m), 2.36 (2H, m), 3.02 (2H, m), 4.32 (1H, m), 7.22 (1H, m), 8.30 (1H, m), 8.36 (1H, s), 8.48 (1H, brs)

FAB - MS (M + H)⁺ : 343

実施例63

1 - [(3RS, 4RS) - 1 - シクロオクチルメチル - 3 - (2 - エトキシカルボニルエチル) - 4 - ピペリジル] - 3 - エチル - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - ベンズイミダゾール - 2 - オンの製造

実施例58 (1) で得られた1 - [(3RS, 4RS) - 1 - シクロオクチルメチル - 3 - ホルミル - 4 - ピペリジル] - 3 - エチル - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - ベンズイミダゾール - 2 - オン60mgのテトラヒドロフラン1.5ml溶液に、氷冷下トリエチルホスホノアセテート45 μl、次いで60%水素化ナトリウム9mgを加え、氷冷下で1時間攪拌した。反応液を室温に戻し酢酸エチルで希釈し、1N硫酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をメタノール5mlに溶解し、10%パラジウム - 炭素50mgを加え、水素雰囲気下、常圧、室温で12時間攪拌した。反応液をセライト濾過後、濾液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 30/1) にて分離精製し、表題化合物26mgを白色固体として得た。

¹H - NMR (CDCl₃) δ : 1.13 (3H, m), 1.18 - 1.28 (3H, m), 1.34 (3H, m), 1.40 - 1.81 (17H, m), 2.02 - 2.58 (6H, m), 2.95 - 3.07 (2H, m), 3.87 - 4.19 (5H, m), 6.93 - 7.13 (3H, m), 7.18 - 7.24 (1H, m)

FAB - MS (M + H)⁺ : 470

実施例64

1 - [(3RS, 4RS) - 1 - シクロオクチルメチル - 3 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 4 - ピペリジル] - 3 - エチル - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - ベンズイ

ミダゾール-2-オンの製造

実施例63で得られた1-[(3RS, 4RS)-1-シクロオクチルメチル-3-(2-エトキシカルボニルエチル)-4-ピペリジル]-3-エチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンを用い、実施例39と同様の方法で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.08 – 1.40 (10H, m), 1.40 – 1.92 (15H, m), 1.96 – 2.25 (3H, m), 2.25 – 2.62 (2H, m), 2.97 – 3.12 (2H, m), 3.40 – 3.52 (2H, m), 3.89 – 4.21 (3H, m), 6.98 – 7.13 (3H, m), 7.20 – 7.30 (1H, m)

FAB-MS ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 428

実施例651-[(3RS, 4RS)-1-シクロオクチルメチル-3-エチル-4-ピペリジル]-3-エチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

メチルトリフェニルホスホニウムブロミド400mgのテトラヒドロフラン7ml溶液に、氷冷下カリウムtert-ブトキシド127mgを加え30分間攪拌し、次いで実施例58(1)で得られた1-[(3RS, 4RS)-1-シクロオクチルメチル-3-ホルミル-4-ピペリジル]-3-エチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン60mgのテトラヒドロフラン8ml溶液を加え、更に氷冷下で30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をメタノール10mlに溶解し、10%パラジウム-炭素100mgを加え、水素雰囲気下、常圧、室温で12時間攪拌した。反応液をセライト濾過後、濾液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=30/1)にて分離精製し、表題化合物65mgを白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.75 (3H, m), 0.96 – 1.17 (1H, m), 1.17 – 1.49 (7H, m), 1.50 – 1.89 (14H, m), 1.98 – 2.20 (3H, m), 2.24 – 2.50 (2H, m), 2.95 – 3.12 (2H, m), 3.90 – 4.18 (3H, m), 6.97 – 7.11 (3H, m), 7.21 – 7.30 (1H, m)

FAB-MS (M+H)⁺: 398

実施例66

1-[(3RS, 4RS)-1-(1-エチルシクロオクチルメチル)-3-ヒドロキシメチル-4-ピペリジル]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

(1) 1-[(3RS, 4RS)-3-エトキシカルボニル-1-(1-エチルシクロオクチルメチル)-4-ピペリジル]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

1-[(3RS, 4RS)-3-エトキシカルボニル-4-ピペリジル]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンと1-エチルシクロオクタン-1-カルバルデヒドを用い、実施例3と同様の方法で表題化合物を得た。
(2) 1-[(3RS, 4RS)-1-(1-エチルシクロオクチルメチル)-3-ヒドロキシメチル-4-ピペリジル]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

実施例39と同様の方法で表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.83 (3H, t, J = 6.6Hz), 1.14 - 1.20 (4H, m), 1.20 - 1.86 (13H, m), 2.30 - 2.65 (6H, m), 2.92 (2H, m), 3.38 (2H, brs), 4.34 (1H, m), 7.11 (3H, m), 7.28 (1H, m), 9.14 (1H, brs)

FAB-MS (M+H)⁺: 400

実施例67

1-[(3RS, 4RS)-1-(1-エチルシクロオクチルメチル)-3-ヒドロキシメチル-4-ピペリジル]-3-プロパルギル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

(1) 1-[(3RS, 4RS)-3-エトキシカルボニル-1-(1-エチルシクロオクチルメチル)-4-ピペリジル]-3-プロパルギル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

実施例66 (1) で得られた 1-[(3RS, 4RS)-3-エトキシカルボニル-1-(1-エチルシクロオクチルメチル)-4-ピペリジル]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンを用い、実施例13と同様の方法で表題化合物を得た。

(2) 1 - [(3RS, 4RS) - 1 - (1 - エチルシクロオクチルメチル) - 3 - ヒドロキシメチル - 4 - ピペリジル] - 3 - プロパルギル - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - ベンズイミダゾール - 2 - オンの製造

5 1 - [(3RS, 4RS) - 3 - エトキシカルボニル - 1 - (1 - エチルシクロオクチルメチル) - 4 - ピペリジル] - 3 - プロパルギル - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - ベンズイミダゾール - 2 - オンを用い、実施例39と同様の方法で表題化合物を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) δ : 0.81 (3H, t, J = 7.2Hz), 1.20 - 1.70 (18H, m), 1.78 (1H, m), 2.30 (1H, t, J = 2.4Hz), 2.32 - 2.64 (4H, m), 2.89 (2H, m), 3.33 (2H, brs), 4.32 (1H, m), 4.70 (2H, m), 7.13 (2H, m), 7.20 (1H, m), 7.29 (1H, m)

FAB - MS (M + H)⁺ : 438

実施例68

15 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - [(3S*, 4S*) - 1 - シクロオクチルメチル - 3 - ヒドロキシメチル - 4 - ピペリジル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - ベンズイミダゾール - 2 - オンの製造

(1) 3 - [2 - [ビス (tert - ブトキシカルボニル) アミノ] エチル] - 1 - [(3S*, 4S*) - 1 - シクロオクチルメチル - 3 - エトキシカルボニル - 4 - ピペリジル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - ベンズイミダゾール - 2 - オン及び3 - [2 - [ビス (tert - ブトキシカルボニル) アミノ] エチル] - 1 - [(3R*, 4R*) - 1 - シクロオクチルメチル - 3 - エトキシカルボニル - 4 - ピペリジル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - ベンズイミダゾール - 2 - オンの製造

25 実施例37で得られた1 - [(3RS, 4RS) - 1 - シクロオクチルメチル - 3 - エトキシカルボニル - 4 - ピペリジル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - ベンズイミダゾール - 2 - オンを用い、実施例61と同様の方法で3 - [2 - [ビス (tert - ブトキシカルボニル) アミノ] エチル] - 1 - [(3RS, 4RS) - 1 - シクロオクチルメチル - 3 - エトキシカルボニル - 4 - ピペリジル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - ベンズイミダゾール - 2 - オンを得た。

30 上記で得られた化合物を光学活性カラム (ダイセル社製CHIRALPAK AD カラム ; 0.1 % ジエチルアミン、ヘキサン / イソプロピルアルコール =

800/200) にて光学分割し、先行画分より、便宜上、表題化合物の (3S*, 4S*) 体と称する化合物を、後画分より、便宜上、表題化合物の (3R*, 4R*) 体と称する化合物を得た。

(2) 3 - (2 - アミノエチル) - 1 - [(3S*, 4S*) - 1 - シクロオクチルメチル - 3 - ヒドロキシメチル - 4 - ピペリジル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - ベンズイミダゾール - 2 - オンの製造

3 - [2 - [ビス (tert - ブトキシカルボニル) アミノ] エチル] - 1 - [(3S*, 4S*) - 1 - シクロオクチルメチル - 3 - エトキシカルボニル - 4 - ピペリジル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - ベンズイミダゾール - 2 - オンを 10% 塩化水素 - メタノールで脱保護した後、実施例 39 と同様の方法で表題化合物を得た。

^1H - NMR (CDCl_3) δ : 1.28 (3H, m), 1.40 - 2.32 (17H, m), 2.45 (1H, m), 2.69 (1H, m), 3.08 (4H, m), 3.34 (2H, m), 4.00 (2H, m), 4.39 (1H, m), 7.08 (3H, m), 7.38 (1H, m)

FAB - MS ($\text{M} + \text{H}$)⁺ : 415

$[\alpha]_D^{20} + 2.40^\circ$ ($c = 0.500$, DMSO) (二塩酸塩として)

実施例 69

1 - [1 - (ビスクロ [4.4.0] デカ - 2 - イルメチル) - 4 - ピペリジル] - 3 - プロパルギル - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - ベンズイミダゾール - 2 - オンの製造

実施例 10 で得られた 1 - [1 - (ビスクロ [4.4.0] デカ - 2 - イルメチル) - 4 - ピペリジル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - ベンズイミダゾール - 2 - オンを用い、実施例 13 と同様の方法で表題化合物を得た。

^1H - NMR (CDCl_3) δ : 0.80 - 1.02 (3H, m), 1.12 - 1.34 (5H, m), 1.46 (2H, m), 1.54 - 2.10 (11H, m), 2.22 (2H, m), 2.28 (1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 2.45 (2H, m), 2.90 - 3.11 (2H, m), 4.34 (1H, m), 4.68 (2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 7.10 (2H, m), 7.18 (1H, m), 7.29 (1H, m)

FAB - MS ($\text{M} + \text{H}$)⁺ : 406

実施例 70

3 - ベンジル - 1 - [1 - (ビスクロ [4.4.0] デカ - 2 - イルメチル) - 4 -

ピペリジル] - 1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

実施例10で得られた1-[1-(ビスクロ[4.4.0]デカ-2-イルメチル)-4-ピペリジル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンとベンジルブロミドを用い、実施例13と同様の方法で表題化合物を得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.83 - 1.01 (2H, m), 1.10 - 1.84 (16H, m), 1.88 - 2.06 (2H, m), 2.20 - 2.28 (2H, m), 2.45 (3H, m), 2.95 (1H, m), 3.05 (1H, m), 4.39 (1H, m), 5.07 (2H, s), 6.88 (1H, m), 7.01 (2H, m), 7.30 (6H, m)

FAB-MS ($\text{M} + \text{H}$)⁺ : 458

10 実施例71

3-エチル-1-[1-(1-エチルシクロオクチルメチル)-4-ピペリジル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

15 実施例23で得られた1-[1-(1-エチルシクロオクチルメチル)-4-ピペリジル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンとヨードエタンを用い、実施例13と同様の方法で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.80 (3H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 1.24 (2H, m), 1.34 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.36 (2H, q, $J = 7.5\text{Hz}$), 1.40 - 1.72 (14H, m), 2.09 (2H, s), 2.41 (4H, m), 2.88 (2H, m), 3.94 (2H, q, $J = 7.2\text{Hz}$), 4.30 (1H, m), 7.01 (1H, m), 7.07 (2H, m), 7.24 (1H, m)

20 FAB-MS ($\text{M} + \text{H}$)⁺ : 398

実施例72

1-[(3RS, 4RS)-1-シクロオクチルメチル-3-(2-ヒドロキシエチル)-4-ピペリジル]-3-エチル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

25 メチルトリフェニルホスホニウムブロミド400mgのテトラヒドロフラン7ml溶液に、氷冷下カリウムtert-ブトキシド127mgを加え30分間攪拌し、次いで実施例58(1)で得られた1-[(3RS, 4RS)-1-シクロオクチルメチル-3-ホルミル-4-ピペリジル]-3-エチル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン157mgのテトラヒドロフラン8ml溶液を加え、更に氷冷下で30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び

30

飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をテトラヒドロフラン3mlに溶解し、氷冷下、9-ボラビシクロ [3.3.1] ノナン173mgを加え、1時間攪拌した。水100 μ l、3N水酸化ナトリウム水溶液3ml、30%過酸化水素水3mlを加え、更に室温で6時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール=20/1）にて分離精製し、表題化合物57mgを無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.80 – 0.92 (1H, m), 1.15 – 1.38 (6H, m), 1.40 – 1.95 (14H, m), 2.03 – 2.21 (4H, m), 2.29 – 2.78 (2H, m), 2.97 – 3.16 (2H, m), 3.51 (2H, t, $J = 6.6\text{Hz}$), 3.75 – 3.84 (1H, m), 3.88 – 4.00 (2H, m), 4.02 – 4.21 (1H, m), 6.99 – 7.12 (3H, m), 7.23 – 7.34 (1H, m)...

FAB – MS ($M + H$)⁺ : 414

実施例 73

3-シクロプロピルメチル-1-[1-(1-エチルシクロオクチルメチル)-4-ピペリジル]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

実施例 23 で得られた 1-[1-(1-エチルシクロオクチルメチル)-4-ピペリジル]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンとシクロプロピルメチルプロミドを用い、実施例 13 と同様の方法で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.43 (2H, m), 0.54 (2H, m), 0.80 (3H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 1.24 (2H, m), 1.36 (2H, q, $J = 7.5\text{Hz}$), 1.40 – 1.73 (14H, m), 2.09 (2H, s), 2.41 (4H, m), 2.88 (2H, m), 3.75 (2H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 4.30 (1H, m), 7.06 (3H, m), 7.25 (1H, m)

FAB – MS ($M + H$)⁺ : 424

実施例 74

1-[1-(1-エチルシクロオクチルメチル)-4-ピペリジル]-3-(2-ヒドロキシエチル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-

オンの製造

実施例23で得られた1-[1-(1-エチルシクロオクチルメチル)-4-
 ピペリジル]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン25mg
 のジメチルホルムアミド1.5ml溶液に、室温下60%水素化ナトリウム5.5mg
 5 を加え、30分間攪拌した。反応液に2-トリメチルシリルオキシエチルプロ
 ミド60mgのジメチルホルムアミド0.5ml溶液を加え、更に10時間攪拌した。
 反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウ
 ムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をクロロホルム1mlに溶解し、1M
 テトラブチルアンモニウムフルオリド-テトラヒドロフラン溶液1.0mlを加
 10 え、室温で1.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩
 水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシ
 リカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/1)にて分
 離精製し、表題化合物7mgを白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.80 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.24 (2H, m), 1.36
 15 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 1.40-1.74 (14H, m), 2.09 (2H, s), 2.40 (4H, m),
 2.89 (2H, m), 3.98 (2H, m), 4.04 (2H, m), 4.30 (1H, m), 7.08 (3H,
 m), 7.27 (1H, m)

FAB-MS ($M+H$) $^+$: 414

実施例75

20 1-[(3RS, 4RS)-1-シクロオクチルメチル-3-(1,2-ジヒドロキ
 シエチル)-4-ピペリジル]-3-エチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズ
 イミダゾール-2-オンの製造

メチルトリフェニルホスホニウムブロミド400mgのテトラヒドロフラン
 7ml溶液に、氷冷下カリウムtert-ブトキシド127mgを加え30分間攪拌し、
 25 次いで実施例58(1)で得られた1-[(3RS, 4RS)-1-シクロオクチルメ
 チル-3-ホルミル-4-ピペリジル]-3-エチル-1,3-ジヒドロ-2
 H-ベンズイミダゾール-2-オン157mgのテトラヒドロフラン8ml溶液を
 加え、更に氷冷下で30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び
 飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた
 30 残渣をアセトニトリル4ml及び水2mlの混合溶媒に溶解し、氷冷下、N-メ

チルモルホリン-N-オキシド83mg、次いで四酸化オスミウム (5mg/ml tert-ブタノール溶液) 3mlを加え、徐々に室温まで昇温しながら12時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=20/1) にて分離精製し、表題化合物43mgを無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.83 – 0.93 (1H, m), 1.20 – 1.39 (6H, m), 1.40 – 2.20 (18H, m), 2.20 – 2.39 (1H, m), 2.42 – 2.80 (2H, m), 2.95 – 3.11 (2H, m), 3.27 – 3.39 (1H, m), 3.49 – 3.56 (1H, m), 3.90 – 3.99 (2H, m), 4.23 – 4.48 (1H, m), 7.01 – 7.22 (3H, m), 7.27 – 7.35 (1H, m)

FAB-MS ($\text{M} + \text{H}$)⁺ : 430

実施例76

3-(2-アミノエチル)-1-[1-(1-エチルシクロオクチルメチル)-4-ピペリジル]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

実施例23で得られた1-[1-(1-エチルシクロオクチルメチル)-4-ピペリジル]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンを用い、実施例61と同様の方法で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.81 (3H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 1.25 (2H, m), 1.37 (2H, q, $J = 7.5\text{Hz}$), 1.42 – 1.75 (14H, m), 2.11 (2H, s), 2.42 (4H, m), 2.90 (2H, m), 3.12 (2H, t, $J = 6.0\text{Hz}$), 3.63 (2H, br), 3.99 (2H, t, $J = 6.0\text{Hz}$), 4.29 (1H, m), 7.08 (4H, m)

FAB-MS ($\text{M} + \text{H}$)⁺ : 413

実施例77

1-[(3RS, 4RS)-3-カルボキシル-1-シクロオクチルメチル-4-ピペリジル]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

実施例37で得られた1-[(3RS, 4RS)-1-シクロオクチルメチル-3-エトキシカルボニル-4-ピペリジル]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン50mgのテトラヒドロフラン2ml溶液に、室温下2N水酸化ナトリウム水溶液0.5mlを加え、2日間攪拌した。反応液を濃縮し、得られ

た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝10／1）にて分離精製し、表題化合物32mgを白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.20 (2H, m), 1.35 – 1.75 (14H, m), 2.02 – 2.15 (4H, m), 2.29 (1H, m), 2.89 (1H, m), 3.08 (1H, m), 3.45 (2H, m), 4.20 (1H, m), 6.95 (3H, m), 7.15 (1H, m), 10.75 (1H, br)

FAB – MS ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 386

実施例78

1 – [(3RS, 4RS) – 3 – カルバモイル – 1 – シクロオクチルメチル – 4 – ピペリジル] – 1, 3 – ジヒドロ – 2H – ベンズイミダゾール – 2 – オンの製造

実施例77で得られた1 – [(3RS, 4RS) – 3 – カルボキシル – 1 – シクロオクチルメチル – 4 – ピペリジル] – 1, 3 – ジヒドロ – 2H – ベンズイミダゾール – 2 – オン10mgを塩化チオニル0.5mlに溶解し、室温下、1時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝10／1）にて分離精製し、表題化合物5mgを白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (2H, m), 1.35 – 1.90 (12H, m), 2.10 – 2.55 (6H, m), 3.04 (1H, m), 3.18 (1H, m), 3.54 – 3.78 (2H, m), 4.32 (1H, m), 5.75 (1H, br), 6.16 (1H, br), 7.03 (3H, m), 7.16 (1H, m), 9.24 (1H, br)

FAB – MS ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 385

実施例79

1 – (1 – シクロオクチルメチル – 4 – ピペリジル) – 3 – [2 – (メチルアミノ) エチル] – 1, 3 – ジヒドロ – 2H – ベンズイミダゾール – 2 – オンの製造

(1) 1 – (1 – シクロオクチルメチル – 4 – ピペリジル) – 3 – [2 – (トリフルオロアセチルアミノ) エチル] – 1, 3 – ジヒドロ – 2H – ベンズイミダゾール – 2 – オンの製造

実施例61で得られた3 – (2 – アミノエチル) – 1 – (1 – シクロオクチルメチル – 4 – ピペリジル) – 1, 3 – ジヒドロ – 2H – ベンズイミダゾール – 2 – オン65mgのピリジン2ml溶液に、トリフルオロ酢酸無水物0.5mlを加

え、室温下12時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝100／1）にて分離精製し、表題化合物33mgを得た。

5 (2) 1－（1－シクロオクチルメチル－4－ピペリジル）－3－[2－（メチルアミノ）エチル]－1,3－ジヒドロ－2H－ベンズイミダゾール－2－オンの製造

10 1－（1－シクロオクチルメチル－4－ピペリジル）－3－[2－（トリフルオロアセチルアミノ）エチル]－1,3－ジヒドロ－2H－ベンズイミダゾール－2－オン33mgのジメチルホルムアミド2ml溶液に60％水素化ナトリウム6mgを加え室温で30分間攪拌し、次いでヨードメタン20μlを加え、更に室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣を水－メタノール（1／10）2mlに溶解し、炭酸カリウム30mgを加え、室温下6時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝20／1）にて分離精製し、表題化合物3mgを無色固体として得た。

20 ¹H－NMR (CDCl₃) δ : 1.25 (2H, m), 1.40－1.93 (15H, m), 2.08－2.18 (4H, m), 2.45 (2H, m), 2.50 (3H, s), 3.04 (4H, m), 4.04 (2H, t, J = 6.3Hz), 4.37 (1H, m), 7.06 (3H, m), 7.30 (1H, m)

FAB－MS (M + H)⁺ : 399

実施例80

25 1－[(3RS, 4RS)－1－シクロオクチルメチル－3－(2－ジメチルアミノエチル)－4－ピペリジル]－3－エチル－1,3－ジヒドロ－2H－ベンズイミダゾール－2－オンの製造

(1) 1－[(3RS, 4RS)－1－シクロオクチルメチル－3－ホルミルメチル－4－ピペリジル]－3－エチル－1,3－ジヒドロ－2H－ベンズイミダゾール－2－オンの製造

30 実施例72で得られた1－[(3RS, 4RS)－1－シクロオクチルメチル－3－

(2-ヒドロキシエチル)-4-ピペリジル]-3-エチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン35mgのジメチルスルホキシド1ml溶液に、トリエチルアミン72 μ l及び三酸化硫黄・ピリジン錯体41mgのジメチルスルホキシド0.5ml溶液を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン=1/3）にて分離精製し、表題化合物6mgを得た。

(2) 1-[(3RS, 4RS)-1-シクロオクチルメチル-3-(2-ジメチルアミノエチル)-4-ピペリジル]-3-エチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

1-[(3RS, 4RS)-1-シクロオクチルメチル-3-ホルミルメチル-4-ピペリジル]-3-エチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンと2Mジメチルアミン-テトラヒドロフラン溶液を用い、実施例3と同様の方法で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.80-0.93 (2H, m), 1.15-1.86 (23H, m), 1.91-2.28 (9H, m), 2.32-2.61 (1H, m), 2.97-3.09 (2H, m), 3.89-4.18 (3H, m), 6.97-7.12 (3H, m), 7.20-7.31 (1H, m)

FAB-MS ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 441

実施例81

1-[(3RS, 4RS)-1-シクロオクチルメチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-4-ピペリジル]-3-エチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

(1) 1-[(3RS, 4RS)-1-シクロオクチルメチル-3-(2-ホルミルエチル)-4-ピペリジル]-3-エチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

実施例64で得られた1-[(3RS, 4RS)-1-シクロオクチルメチル-3-(3-ヒドロキシプロピル)-4-ピペリジル]-3-エチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンを用い、実施例80(1)と同様の方法で表題化合物を得た。

(2) 1-[(3RS, 4RS)-1-シクロオクチルメチル-3-(3-ジメチルア

ミノプロピル) - 4 - ピペリジル] - 3 - エチル - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - ベンズイミダゾール - 2 - オンの製造

1 - [(3RS, 4RS) - 1 - シクロオクチルメチル - 3 - (2 - ホルミルエチル) - 4 - ピペリジル] - 3 - エチル - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - ベンズイミダ
5 ゾール - 2 - オンと 2M ジメチルアミン - テトラヒドロフラン 溶液を用い、実施例 3 と同様の方法で表題化合物を得た。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.82 - 0.91 (2H, m), 1.01 - 1.38 (11H, m),
1.38 - 1.83 (13H, m), 1.90 - 2.20 (10H, m), 2.35 - 2.53 (1H, m), 2.95 -
3.10 (2H, m), 3.89 - 4.15 (3H, m), 7.00 - 7.12 (3H, m), 7.22 - 7.28 (1H,
10 m)

FAB - MS ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 455

実施例 82

1 - [(3RS, 4RS) - 1 - シクロオクチルメチル - 3 - ヒドロキシメチル -
4 - ピペリジル] - 3 - プロパルギル - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - ベンズイミダ
15 ゾール - 2 - オンの製造

実施例 37 で得られた 1 - [(3RS, 4RS) - 1 - シクロオクチルメチル - 3 -
エトキシカルボニル - 4 - ピペリジル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - ベンズイミ
ダゾール - 2 - オンを用い、実施例 13、次いで実施例 39 と同様の方法で表題
化合物を得た。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (2H, m), 1.38 - 1.91 (14H, m), 2.00 -
2.23 (6H, m), 2.29 (1H, t, $J = 2.1\text{Hz}$), 2.59 (1H, m), 3.02 (2H, m), 3.36
(2H, m), 4.38 (1H, m), 4.69 (2H, m), 7.12 (2H, m), 7.22 (1H, m), 7.31
(1H, m)

FAB - MS ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 410

実施例 83

1 - [(3RS, 4RS) - 1 - シクロオクチルメチル - 3 - (1 - ヒドロキシエ
チル) - 4 - ピペリジル] - 3 - エチル - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - ベンズイミ
25 ダゾール - 2 - オンの製造

実施例 58 (1) で得られた 1 - [(3RS, 4RS) - 1 - シクロオクチルメチル -
30 3 - ホルミル - 4 - ピペリジル] - 3 - エチル - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - ベン

ズイミダゾール-2-オン 34mg のテトラヒドロフラン 1ml 溶液に、氷冷下 0.87M メチルマグネシウムブロミド-テトラヒドロフラン溶液 120 μ l を加え、室温下で 30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣を

5 シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン＝3／1）にて分離精製し、先行画分より、便宜上、表題化合物の（3R*, 4R*）体と称する化合物 4mg を、後画分より、便宜上、表題化合物の（3S*, 4S*）体と称する化合物 5mg を得た。

（3R*, 4R*）体

10 ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 0.84 – 0.94 (2H, m), 1.07 – 1.13 (3H, m), 1.14 – 1.95 (19H, m), 1.97 – 2.36 (4H, m), 2.50 – 2.75 (1H, m), 2.97 – 3.12 (2H, m), 3.41 – 3.56 (1H, m), 3.86 – 4.08 (2H, m), 4.35 – 4.55 (1H, m), 7.02 – 7.16 (3H, m), 7.28 – 7.37 (1H, m)

FAB-MS ($\text{M} + \text{H}$)⁺ : 414

15 （3S*, 4S*）体

^1H -NMR (CDCl_3) δ : 0.93 (3H, m), 1.20 – 1.41 (6H, m), 1.41 – 1.87 (13H, m), 1.97 – 2.23 (6H, m), 2.42 – 2.72 (1H, m), 2.95 – 3.13 (2H, m), 3.53 – 3.68 (1H, m), 3.88 – 4.02 (2H, m), 4.27 – 4.45 (1H, m), 7.00 – 7.12 (3H, m), 7.30 – 7.40 (1H, m)

20 FAB-MS ($\text{M} + \text{H}$)⁺ : 414

実施例 84

1 – [(3RS, 4RS) – 1 – シクロオクチルメチル – 3 – (1 – ヒドロキシプロピル) – 4 – ピペリジル] – 3 – エチル – 1, 3 – ジヒドロ – 2H – ベンズイミダゾール – 2 – オンの製造

25 1.0M エチルマグネシウムブロミド-テトラヒドロフラン溶液を用い、実施例 83 と同様の方法で、先行画分より、便宜上、表題化合物の（3R*, 4R*）体と称する化合物を、後画分より、便宜上、表題化合物の（3S*, 4S*）体と称する化合物を得た。

（3R*, 4R*）体

30 ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 0.80 – 0.91 (5H, m), 1.21 – 1.38 (7H, m),

1.40 – 1.89 (13H, m), 2.01 – 2.22 (5H, m), 2.53 – 2.70 (1H, m), 2.92 – 3.16 (3H, m), 3.89 – 4.08 (2H, m), 4.38 – 4.57 (1H, m), 7.03 – 7.13 (3H, m), 7.31 – 7.35 (1H, m)

FAB – MS (M + H)⁺ : 428

5 (3S*, 4S*) 体

¹H – NMR (CDCl₃) δ : 0.70 – 0.98 (4H, m), 1.07 – 1.87 (18H, m), 1.98 – 2.70 (9H, m), 2.92 – 3.26 (3H, m), 3.85 – 4.07 (2H, m), 4.30 – 4.52 (1H, m), 7.00 – 7.16 (3H, m), 7.30 – 7.42 (1H, m)

FAB – MS (M + H)⁺ : 428

10 実施例 85

1 – (1 – シクロオクチルメチル – 4 – ピペリジル) – 3 – [2 – (メチル
スルホニルアミノ) エチル] – 1, 3 – ジヒドロ – 2H – ベンズイミダゾール –
2 – オンの製造

15 実施例 61 で得られた 3 – (2 – アミノエチル) – 1 – (1 – シクロオクチル
メチル – 4 – ピペリジル) – 1, 3 – ジヒドロ – 2H – ベンズイミダゾール –
2 – オン 50mg の塩化メチレン 2ml 溶液に、トリエチルアミン 60 μl 及びメ
タンスルホニルクロリド 17 μl を加え、室温下 30 分間攪拌した。反応液を酢
酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、
溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロ
20 ロホルム/メタノール = 10/1) にて分離精製し、表題化合物 47mg を無色固
体として得た。

¹H – NMR (CDCl₃) δ : 1.20 – 1.31 (2H, m), 1.39 – 1.85 (15H, m),
2.02 – 2.18 (4H, m), 2.44 (2H, m), 2.88 (3H, s), 3.02 (2H, m), 3.53
(2H, m), 4.09 (2H, t, J = 5.7Hz), 4.33 (1H, m), 5.10 (1H, m), 7.10 (3H,
25 m), 7.31 (1H, m)

FAB – MS (M + H)⁺ : 463

実施例 86

1 – (1 – シクロオクチルメチル – 4 – ピペリジル) – 3 – [2 – (スルフ
ァモイルアミノ) エチル] – 1, 3 – ジヒドロ – 2H – ベンズイミダゾール –
2 – オンの製造

30

実施例61 で得られた3-(2-アミノエチル)-1-(1-シクロオクチルメチル-4-ピペリジル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン50mgの塩化メチレン2ml溶液に、トリエチルアミン92 μ l、tert-ブタノール400 μ l及びクロロスルホニルイソシアナート170 μ lの塩化メチレン3.5ml溶液250 μ lを加え、室温下30分間撹拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣を10%塩化水素-メタノール1mlに溶解し、室温下2時間撹拌した。反応液を再び濃縮後、酢酸エチルで希釈し、2N水酸化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=20/1)にて分離精製し、表題化合物41mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.15-1.30 (2H, m), 1.35-1.84 (15H, m), 2.00-2.16 (4H, m), 2.42 (2H, m), 2.98 (2H, m), 3.50 (2H, m), 4.12 (2H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 4.29 (1H, m), 5.15 (2H, br), 5.34 (1H, br), 7.18 (3H, m), 7.30 (1H, m)

FAB-MS ($M+H$) $^+$: 464

実施例87

1-(1-シクロオクチルメチル-4-ピペリジル)-3-[2-(ジメチルスルファモイルアミノ)エチル]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

実施例61 で得られた3-(2-アミノエチル)-1-(1-シクロオクチルメチル-4-ピペリジル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン50mgの塩化メチレン2ml溶液に、トリエチルアミン60 μ l、次いでジメチルスルファモイルクロリド24 μ lを加え、室温下1時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=20/1)にて分離精製し、表題化合物32mgを無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (2H, m), 1.39-1.80 (15H, m), 2.01-2.20 (4H, m), 2.44 (2H, m), 2.73 (6H, s), 3.01 (2H, m), 3.46 (2H, m), 4.07 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.33 (1H, m), 5.02 (1H, m), 7.10 (3H, m), 7.30

(1H, m)

FAB-MS (M + H)⁺ : 492

実施例 88

1-[(3RS, 4RS)-1-シクロオクチルメチル-3-(3-メチルアミノ
5 プロピル)-4-ピペリジル]-3-エチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズ
イミダゾール-2-オンの製造

実施例 81 (1) で得られた 1-[(3RS, 4RS)-1-シクロオクチルメチル-
3-(2-ホルミルエチル)-4-ピペリジル]-3-エチル-1,3-ジヒド
10 ロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンとメチルアミン塩酸塩を用い、実施
例 3 と同様の方法で表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.83-1.00 (4H, m), 1.02-1.83 (20H, m),
1.90-2.52 (11H, m), 2.96-3.08 (2H, m), 3.89-4.17 (3H, m), 6.96-
7.09 (3H, m), 7.19-7.27 (1H, m)

FAB-MS (M + H)⁺ : 441

15 実施例 89

1-[(3S*, 4S*)-1-シクロオクチルメチル-3-(メチルスルホニル
アミノ)メチル-4-ピペリジル]-3-エチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベ
ンズイミダゾール-2-オンの製造

実施例 60 で得られた 1-[(3S*, 4S*)-3-アミノメチル-1-シクロオ
20 クチルメチル-4-ピペリジル]-3-エチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベン
ズイミダゾール-2-オンを用い、実施例 85 と同様の方法で表題化合物を得
た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.15-1.40 (5H, m), 1.41-1.91 (14H, m),
1.98-2.30 (4H, m), 2.39-2.68 (2H, m), 2.68-2.85 (4H, m), 2.97-
25 3.14 (3H, m), 3.88-4.08 (2H, m), 4.16-4.34 (1H, m), 5.30-5.55 (1H,
br), 7.03-7.18 (3H, m), 7.25-7.33 (1H, m)

FAB-MS (M + H)⁺ : 477

実施例 90

1-[(3RS, 4RS)-3-(3-アミノプロピル)-1-シクロオクチルメ
30 チル-4-ピペリジル]-3-エチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダ

ゾール-2-オンの製造

実施例64で得られた1-[(3RS, 4RS)-1-シクロオクチルメチル-3-(3-ヒドロキシプロピル)-4-ピペリジル]-3-エチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンを用い、実施例60と同様の方法で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.80 - 0.94 (6H, m), 1.17 - 2.39 (29H, m), 3.85 - 4.13 (3H, m), 6.98 - 7.17 (3H, m), 7.25 - 7.30 (1H, m)

FAB-MS ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 427

$[\alpha]_D^{20}$ - 42.0° ($c = 0.5$, CHCl_3) (塩酸塩として)

実施例91

1-[(3RS, 4RS)-1-シクロオクチルメチル-3-ビニル-4-ピペリジル]-3-エチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

メチルトリフェニルホスホニウムブロミド400mgのテトラヒドロフラン7ml溶液に、氷冷下カリウムtert-ブトキシド127mgを加え30分間攪拌し、次いで実施例58(1)で得られた1-[(3RS, 4RS)-1-シクロオクチルメチル-3-ホルミル-4-ピペリジル]-3-エチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン157mgのテトラヒドロフラン8ml溶液を加え、更に氷冷下で30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=100/1)にて分離精製し、表題化合物141mgを無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.19 - 1.33 (6H, m), 1.40 - 1.84 (13H, m), 1.94 - 2.17 (4H, m), 2.37 - 2.52 (1H, m), 2.91 - 3.23 (3H, m), 3.93 (2H, m), 4.08 - 4.30 (1H, m), 4.76 - 4.85 (2H, m), 5.49 - 5.61 (1H, m), 6.96 - 7.09 (3H, m), 7.20 - 7.30 (1H, m)

FAB-MS ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 396

実施例92

1-(1-シクロオクチルメチル-3-メチレン-4-ピペリジル)-3-エチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

(1) 1-[(3RS, 4RS)-3-ブロモメチル-1-シクロオクチルメチル-4-
ピペリジル]-3-エチル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-
2-オンの製造

実施例42で得られた1-[(3RS, 4RS)-1-シクロオクチルメチル-3-
5 ヒドロキシメチル-4-ピペリジル]-3-エチル-1, 3-ジヒドロ-2H-
ベンズイミダゾール-2-オン49mgのクロロホルム2.5ml溶液に、トリフェ
ニルホスフィン39mg及び四臭化炭素81mgを加え、室温下2時間攪拌した。
反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸
ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロ
10 マトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン＝1／1）にて分離精製し、表題化合
物30mgを無色固体として得た。

(2) 1-(1-シクロオクチルメチル-3-メチレン-4-ピペリジル)-3-
エチル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

1-[(3RS, 4RS)-3-ブロモメチル-1-シクロオクチルメチル-4-
15 ピペリジル]-3-エチル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-
2-オン15mgのトルエン1.5ml溶液に、ヨウ化ナトリウム24mg及び1, 8-
ジアザビシクロ [5.4.0] -7-ウンデセン49 μ lを加え、110°Cで16時間攪
拌した。反応液を室温に戻し酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄、
無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカ
20 ラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン＝1／2）にて分離精製し、
表題化合物2mgを無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.84 - 0.93 (2H, m), 1.22 - 2.13 (18H, m),
2.17 - 2.57 (3H, m), 2.75 - 3.17 (2H, m), 3.43 - 3.53 (1H, m), 3.91 -
4.05 (2H, m), 4.43 (1H, s), 4.92 (1H, s), 5.01 - 5.16 (1H, m), 6.99 -
25 7.22 (4H, m)

FAB-MS ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 382

実施例93

1-[(3RS, 4RS)-3-(2-アミノエチル)-1-シクロオクチルメチル-4-
30 ピペリジル]-3-エチル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダ
ゾール-2-オンの製造

実施例72で得られた1-[(3RS, 4RS)-1-シクロオクチルメチル-3-(2-ヒドロキシエチル)-4-ピペリジル]-3-エチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンを用い、実施例60と同様の方法で表題化合物を得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.78 – 0.96 (6H, m), 1.05 – 2.38 (27H, m), 3.88 – 4.07 (2H, m), 4.22 – 4.37 (1H, m), 6.92 – 7.15 (3H, m), 7.21 – 7.28 (1H, m)

FAB – MS ($\text{M} + \text{H}$)⁺ : 413

実施例94

10 1-[(3S*, 4S*)-1-シクロオクチルメチル-3-(ジメチルスルファモイル)アミノ-4-ピペリジル]-3-エチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

実施例60で得られた1-[(3S*, 4S*)-3-アミノメチル-1-シクロオクチルメチル-4-ピペリジル]-3-エチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンを用い、実施例87と同様の方法で表題化合物を得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.18 – 1.40 (5H, m), 1.40 – 1.89 (13H, m), 2.03 – 2.28 (4H, m), 2.39 – 2.65 (2H, m), 2.67 – 2.78 (6H, m), 2.90 – 3.09 (5H, m), 3.91 – 4.04 (2H, m), 4.17 – 4.32 (1H, m), 5.20 – 5.38 (1H, br), 7.03 – 7.15 (3H, m), 7.26 – 7.32 (1H, m)

FAB – MS ($\text{M} + \text{H}$)⁺ : 506

実施例95

25 1-[(3S*, 4S*)-1-シクロオクチルメチル-3-スルファモイルアミノ-4-ピペリジル]-3-エチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

実施例60で得られた1-[(3S*, 4S*)-3-アミノメチル-1-シクロオクチルメチル-4-ピペリジル]-3-エチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンを用い、実施例86と同様の方法で表題化合物を得た。

30 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.18 – 1.39 (6H, m), 1.40 – 1.97 (13H, m),

2.02 – 2.24 (4H, m), 2.41 – 2.72 (2H, m), 2.81 – 3.10 (4H, m), 3.88 – 4.03 (2H, m), 4.18 – 4.38 (1H, m), 4.77 – 4.91 (2H, br), 5.01 – 5.20 (1H, m), 7.03 – 7.17 (3H, m), 7.24 – 7.32 (1H, m)

FAB – MS (M + H)⁺ : 478

5 $[\alpha]_D^{20} - 30.4^\circ$ (c = 0.5, CHCl₃) (塩酸塩として)

実施例 96

5-ブロモ-1-[(3RS, 4RS)-1-シクロオクチルメチル-3-ヒドロキシメチル-4-ピペリジル]-3-エチル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

10 (1) 5-ブロモ-1-[(3RS, 4RS)-1-シクロオクチルメチル-3-エトキシカルボニル-4-ピペリジル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

5-ブロモ-2-フルオロニトロベンゼンを用い、実施例 37 (2)、次いで実施例 35 (3) と同様の方法で表題化合物を得た。

15 (2) 5-ブロモ-1-[(3RS, 4RS)-1-シクロオクチルメチル-3-エトキシカルボニル-4-ピペリジル]-3-エチル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

5-ブロモ-1-[(3RS, 4RS)-1-シクロオクチルメチル-3-エトキシカルボニル-4-ピペリジル]-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンとヨードエタンを用い、実施例 13 と同様の方法で表題化合物を得た。

20 (3) 5-ブロモ-1-[(3RS, 4RS)-1-シクロオクチルメチル-3-ヒドロキシメチル-4-ピペリジル]-3-エチル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

25 5-ブロモ-1-[(3RS, 4RS)-1-シクロオクチルメチル-3-エトキシカルボニル-4-ピペリジル]-3-エチル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンを用い、実施例 39 と同様の方法で表題化合物を得た。

30 ¹H – NMR (CDCl₃) δ : 1.26 (2H, m), 1.35 (3H, t, J = 7.2Hz), 1.41 – 1.95 (12H, m), 2.02 – 2.40 (6H, m), 2.54 (2H, m), 3.03 (2H, m), 3.34

(2H, m), 3.94 (2H, m), 4.38 (1H, m), 7.19 (3H, m)

FAB-MS (M + H)⁺ : 478/480

実施例 97

1-[(3RS, 4RS)-3-アミノメチル-1-シクロオクチルメチル-4-
5 ピペリジル]-3-(2-ジメチルアミノエチル)-1,3-ジヒドロ-2H-
ベンズイミダゾール-2-オンの製造

(1) 1-[(3RS, 4RS)-3-アジドメチル-1-シクロオクチルメチル-4-
ピペリジル]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

10 実施例 39 で得られた 1-[(3RS, 4RS)-1-シクロオクチルメチル-3-
ヒドロキシメチル-4-ピペリジル]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダ
ゾール-2-オンを用い、実施例 60 (1) と同様の方法で表題化合物を得た。

(2) 1-[(3RS, 4RS)-3-アジドメチル-1-シクロオクチルメチル-4-
ピペリジル]-3-(2-ジメチルアミノエチル)-1,3-ジヒドロ-2H-
ベンズイミダゾール-2-オンの製造

15 1-[(3RS, 4RS)-3-アジドメチル-1-シクロオクチルメチル-4-
ピペリジル]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンとジメ
チルアミノエチルクロリド塩酸塩を用い、実施例 13 と同様の方法で表題化
合物を得た。

(3) 1-[(3RS, 4RS)-3-アミノメチル-1-シクロオクチルメチル-4-
20 ピペリジル]-3-(2-ジメチルアミノエチル)-1,3-ジヒドロ-2H-
ベンズイミダゾール-2-オンの製造

1-[(3RS, 4RS)-3-アジドメチル-1-シクロオクチルメチル-4-
ピペリジル]-3-(2-ジメチルアミノエチル)-1,3-ジヒドロ-2H-
ベンズイミダゾール-2-オンを用い、実施例 60 (2) と同様の方法で表題化
25 合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.25 (3H, m), 1.27-2.28 (19H, m), 2.32
(6H, s), 2.52 (2H, m), 2.64 (2H, m), 3.05 (2H, m), 4.00 (2H, m), 4.24
(1H, m), 7.07 (3H, m), 7.32 (1H, m)

FAB-MS (M + H)⁺ : 442

30 実施例 98

1-[(3RS, 4RS)-1-シクロオクチルメチル-3-(メチルスルホニル
アミノ)メチル-4-ピペリジル]-3-(2-ジメチルアミノエチル)-1,
3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

実施例97で得られた1-[(3RS, 4RS)-3-アミノメチル-1-シクロ
5 オクチルメチル-4-ピペリジル]-3-(2-ジメチルアミノエチル)-1,
3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンを用い、実施例85と同様
の方法で表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.25 (3H, m), 1.35-1.90 (13H, m), 1.98-
2.22 (4H, m), 2.31 (6H, s), 2.43-2.72 (4H, m), 2.76 (3H, s), 2.83 (1H,
10 m), 3.02 (3H, m), 4.00 (2H, m), 4.23 (1H, m), 5.48 (1H, br), 7.08 (3H,
m), 7.30 (1H, m)

FAB-MS (M+H)⁺ : 520

実施例99

1-[(3RS, 4RS)-1-シクロオクチルメチル-3-(スルファモイルア
15 ミノ)メチル-4-ピペリジル]-3-(2-ジメチルアミノエチル)-1, 3-
ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

実施例97で得られた1-[(3RS, 4RS)-3-アミノメチル-1-シクロ
オクチルメチル-4-ピペリジル]-3-(2-ジメチルアミノエチル)-1,
3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンを用い、実施例86と同様
20 の方法で表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.24 (4H, m), 1.40-1.88 (12H, m), 2.02-
2.20 (4H, m), 2.30 (6H, s), 2.52 (2H, m), 2.77-3.08 (6H, m), 3.86
(1H, m), 4.22 (2H, m), 4.90 (1H, br), 5.06 (2H, br), 7.04 (1H, m),
7.10 (2H, m), 7.30 (1H, m)

FAB-MS (M+H)⁺ : 521

実施例100

1-[(3RS, 4RS)-1-シクロオクチルメチル-3-(メチルスルホニル
アミノ)メチル-4-ピペリジル]-3-(2-アミノエチル)-1, 3-ジヒ
ドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

(1) 1-[(3RS, 4RS)-3-アジドメチル-1-シクロオクチルメチル-4-

ピペリジル] - 3 - [2 - [ビス (tert - ブトキシカルボニル) アミノ] エチル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - ベンズイミダゾール - 2 - オンの製造

実施例 97 (1) で得られた 1 - [(3RS, 4RS) - 3 - アジドメチル - 1 - シクロオクチルメチル - 4 - ピペリジル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - ベンズイミ
5 ダゾール - 2 - オンを用い、実施例 13 と同様の方法で表題化合物を得た。

(2) 1 - [(3RS, 4RS) - 3 - アミノメチル - 1 - シクロオクチルメチル - 4 -
ピペリジル] - 3 - [2 - [ビス (tert - ブトキシカルボニル) アミノ] エチル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - ベンズイミダゾール - 2 - オンの製造

1 - [(3RS, 4RS) - 3 - アジドメチル - 1 - シクロオクチルメチル - 4 -
10 ピペリジル] - 3 - [2 - [ビス (tert - ブトキシカルボニル) アミノ] エチル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - ベンズイミダゾール - 2 - オン 39mg のテトラ
ヒドロフラン - 水 (10 : 1) 3.3ml 溶液にトリフェニルホスフィン 18mg を加
え、2 時間加熱還流した。反応液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラム
クロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール = 10 / 1) にて分離精製し、
15 表題化合物 25mg を得た。

(3) 1 - [(3RS, 4RS) - 1 - シクロオクチルメチル - 3 - (メチルスルホニ
ルアミノ) メチル - 4 - ピペリジル] - 3 - (2 - アミノエチル) - 1, 3 - ジ
ヒドロ - 2H - ベンズイミダゾール - 2 - オンの製造

1 - [(3RS, 4RS) - 3 - アミノメチル - 1 - シクロオクチルメチル - 4 -
20 ピペリジル] - 3 - [2 - [ビス (tert - ブトキシカルボニル) アミノ] エチル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - ベンズイミダゾール - 2 - オン 13mg の塩化メ
チレン 1ml 溶液に、トリエチルアミン 18 μ l 及びメタンサルホニルクロリド
3 μ l を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣を 10%
塩化水素 - メタノールに溶解し、更に室温下 2 時間攪拌した。反応液を酢酸
25 エチルで希釈し、2N 水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄、無水硫
酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムク
ロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール = 10 / 1、0.1% アンモニア水)
にて分離精製し、表題化合物 2mg を無色液体として得た。

^1H - NMR (CDCl_3) δ : 1.17 - 1.32 (5H, m), 1.40 - 1.91 (17H, m),
30 2.07 - 2.23 (2H, m), 2.63 (3H, s), 2.75 - 3.17 (5H, m), 3.91 - 4.16 (2H,

m), 4.16 – 4.36 (1H, m), 7.02 – 7.13 (3H, m), 7.30 – 7.38 (1H, m)

FAB – MS (M + H)⁺ : 492

実施例 101

5 1 – [(3RS, 4RS) – 1 – シクロオクチルメチル – 3 – ヒドロキシメチル – 4 – ピペリジル] – 3 – (2 – フルオロエチル) – 1, 3 – ジヒドロ – 2H – ベンズイミダゾール – 2 – オンの製造

実施例 37 で得られた 1 – [(3RS, 4RS) – 1 – シクロオクチルメチル – 3 – エトキシカルボニル – 4 – ピペリジル] – 1, 3 – ジヒドロ – 2H – ベンズイミ
10 ダゾール – 2 – オンと 2 – フルオロエチルブロミドを用い、実施例 13、次いで実施例 39 と同様の方法で表題化合物を得た。

¹H – NMR (CDCl₃) δ : 1.18 – 1.38 (4H, m), 1.39 – 1.94 (13H, m), 1.99 – 2.48 (5H, m), 2.63 (1H, br), 3.06 (2H, br), 3.36 (2H, d, J = 2.8Hz), 4.13 – 4.47 (3H, m), 4.72 (2H, dt, J = 4.8Hz, 47.1Hz), 7.08 – 7.43 (4H, m)

15 FAB – MS (M + H)⁺ : 418

実施例 102

1 – [(3RS, 4RS) – 1 – シクロオクチルメチル – 3 – ヒドロキシメチル – 4 – ピペリジル] – 3 – (2, 2 – ジフルオロエチル) – 1, 3 – ジヒドロ – 2H – ベンズイミダゾール – 2 – オンの製造

20 実施例 37 で得られた 1 – [(3RS, 4RS) – 1 – シクロオクチルメチル – 3 – エトキシカルボニル – 4 – ピペリジル] – 1, 3 – ジヒドロ – 2H – ベンズイミダゾール – 2 – オンと 2, 2 – ジフルオロエチルブロミドを用い、実施例 13、次いで実施例 39 と同様の方法で表題化合物を得た。

25 ¹H – NMR (CDCl₃) δ : 1.20 – 1.38 (4H, m), 1.40 – 1.81 (10H, m), 1.82 – 2.30 (7H, m), 2.30 – 2.71 (2H, m), 2.98 – 3.12 (2H, m), 3.37 (2H, s), 4.17 – 4.43 (3H, m), 6.05 (1H, tt, J = 4.2Hz, 55.2Hz), 7.09 – 7.39 (4H, m)

FAB – MS (M + H)⁺ : 436

実施例 103

30 1 – [(3RS, 4RS) – 1 – シクロオクチルメチル – 3 – ヒドロキシメチル –

4-ピペリジル]-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

実施例37で得られた1-[(3RS, 4RS)-1-シクロオクチルメチル-3-エトキシカルボニル-4-ピペリジル]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミ
5 ダゾール-2-オンと2,2,2-トリフルオロエチルヨードを用い、実施例
13、次いで実施例39と同様の方法で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.18 – 1.38 (5H, m), 1.40 – 1.94 (12H, m),
1.94 – 2.28 (7H, m), 2.30 – 2.71 (2H, m), 2.98 – 3.12 (2H, m), 3.38 (2H,
s), 4.33 – 4.60 (3H, m), 7.08 – 7.40 (4H, m)

10 FAB-MS ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 454

実施例104

1-[1-(5,5-ジフルオロシクロオクチルメチル)-4-ピペリジル]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

4-(2-ケト-1-ベンズイミダゾリニル)ピペリジンと5,5-ジフルオ
15 ロシクロオクタン-1-カルバルデヒドを用い、実施例3と同様の方法で表題
化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10 – 1.38 (3H, m), 1.51 – 1.93 (10H, m),
1.93 – 2.24 (6H, m), 2.37 – 2.53 (2H, m), 2.89 – 3.13 (2H, m), 4.23 –
4.46 (1H, m), 6.98 – 7.33 (4H, m), 9.37 (1H, br)

20 FAB-MS ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 378

実施例105

1-(1-シクロオクチルメチル-3-ピロリジル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

1-(3-ピロリジル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-
25 オンとシクロオクタンカルバルデヒドを用い、実施例3と同様の方法で表題
化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 – 1.84 (15H, m), 2.10 – 2.40 (5H, m),
2.55 (1H, m), 3.13 (2H, m), 5.20 (1H, m), 7.07 (3H, m), 7.84 (1H,
brs), 8.93 (1H, brs)

30 FAB-MS ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 328

実施例 106

1 - (1 - シクロオクチルメチル - 3 - ピペリジル) - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール - 2 - オンの製造

1 - (3 - ピペリジル) - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - ベンズイミダゾール - 2 -
5 オンとシクロオクタンカルバルデヒドを用い、実施例 3 と同様の方法で表題化合物を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) δ : 1.21 (2H, m), 1.38 - 2.23 (20H, m), 2.65 (1H, m), 2.91 (2H, m), 4.45 (1H, m), 7.06 (3H, m), 7.20 (1H, m), 8.96 (1H, brs)

10 FAB - MS (M + H)⁺ : 342

実施例 107

3 - (2 - アミノエチル) - 1 - [(3RS, 4RS) - 1 - シクロオクチルメチル - 3 - (スルファモイルアミノ) メチル - 4 - ピペリジル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - ベンズイミダゾール - 2 - オンの製造

15 実施例 100 (2) で得られた 1 - [(3RS, 4RS) - 3 - アミノメチル - 1 - シクロオクチルメチル - 4 - ピペリジル] - 3 - [2 - [ビス (tert - ブトキシカルボニル) アミノ] エチル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - ベンズイミダゾール - 2 - オンを用い、実施例 86 と同様の方法で表題化合物を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) δ : 1.20 - 1.38 (6H, m), 1.40 - 2.60 (21H, m),
20 2.90 - 3.09 (3H, m), 3.15 - 3.23 (1H, m), 3.93 - 4.38 (3H, m), 7.05 - 7.36 (4H, m)

FAB - MS (M + H)⁺ : 493

実施例 108

3 - カルボキシメチル - 1 - (1 - シクロオクチルメチル - 4 - ピペリジル) - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - ベンズイミダゾール - 2 - オンの製造

25 (1) 1 - (1 - シクロオクチルメチル - 4 - ピペリジル) - 3 - エトキシカルボニルメチル - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - ベンズイミダゾール - 2 - オンの製造

実施例 6 で得られた 1 - (1 - シクロオクチルメチル - 4 - ピペリジル) - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - ベンズイミダゾール - 2 - オンとブromo酢酸エチルを用い、実施例 13 と同様の方法で表題化合物を得た。
30

(2) 3-カルボキシメチル-1-(1-シクロオクチルメチル-4-ピペリジル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

1-(1-シクロオクチルメチル-4-ピペリジル)-3-エトキシカルボニルメチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン 3mg の
5 テトラヒドロフラン 1ml 溶液に 1N 水酸化ナトリウム水溶液 100 μ l を加え、
室温で 12 時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラム
クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 5/1) にて分離精製し、
表題化合物 2mg を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.80 - 1.80 (5H, m), 1.82 - 2.55 (18H, m),
10 2.97 (2H, m), 4.35 (3H, m), 6.90 (3H, m), 7.35 (1H, m)

FAB-MS ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 400

実施例 109

1-[(3RS, 4RS)-3-アミノ-1-シクロオクチルメチル-4-ピペリ
ジル]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

15 実施例 77 で得られた 1-[(3RS, 4RS)-3-カルボキシル-1-シクロ
オクチルメチル-4-ピペリジル]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダ
ゾール-2-オン 10mg のベンゼン 1.5ml 溶液に、トリエチルアミン 4 μ l 及
びジフェニルりん酸アジド 6 μ l を加え、4 時間加熱還流した。反応液を室温
に戻し酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウム
20 で乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ
フィー (クロロホルム/メタノール = 10/1) にて分離精製し、表題化合物
1mg を無色液体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.17 - 1.40 (4H, m), 1.40 - 1.94 (15H, m),
2.01 - 2.48 (2H, m), 2.94 - 3.22 (2H, m), 3.48 - 3.70 (1H, m), 3.93 -
25 4.11 (1H, m), 7.03 - 7.41 (4H, m), 8.30 (1H, br)

FAB-MS ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 357

実施例 110

1-(2-シクロオクチルメチル-2-アザビシクロ [2.2.2] オクター 5-
イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

30 (1) 2-ベンジル-5-(2-ニトロフェニルアミノ)-2-アザビシクロ [2.

2.2] オクタンの製造

2-ベンジル-2-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-5-オン オキシム
150mg のテトラヒドロフラン 10ml 溶液に水素化アルミニウムリチウム
100mg を加え、2 時間加熱還流した。反応液を室温に戻し硫酸ナトリウム・10
5 水和物 10g を加え、10 分間室温で攪拌後、濾過し、溶媒を留去した。得られ
た残渣を n-ブタノール 4ml に溶解し、2-フルオロニトロベンゼン 92mg 及
び炭酸ナトリウム 138mg を加え、14 時間加熱還流した。反応液を室温に戻し
酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶
媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エ
10 チル／ヘキサン＝1／4）にて分離精製し、表題化合物のアクシャル体 40mg
及び表題化合物のエクアトリアル体 80mg を得た。

(2) 1- (2-シクロオクチルメチル-2-アザビシクロ [2.2.2] オクター
5-イル) -1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

2-ベンジル-5- (2-ニトロフェニルアミノ) -2-アザビシクロ [2.
2.2] オクタンのエクアトリアル体及びアクシャル体を用い、それぞれ実施例
15 35 (3)、(4) 及び (5) と同様の方法で、表題化合物のエクアトリアル体及び
アクシャル体を得た。

エクアトリアル体

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.05 - 1.34 (8H, m), 1.34 - 2.20 (13H, m),
20 2.40 (2H, m), 3.34 (2H, m), 3.40 (2H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 4.78 (1H, m), 7.15
(4H, m), 8.88 (1H, br)

FAB-MS ($M + H$)⁺ : 368

アクシャル体

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20 - 1.40 (4H, m), 1.40 - 1.89 (15H, m),
25 2.03 (2H, m), 2.24 (2H, m), 2.33 (2H, m), 2.49 (2H, m), 4.72 (1H,
m), 7.15 (3H, m), 7.30 (1H, m), 8.57 (1H, br)

FAB-MS ($M + H$)⁺ : 368

実施例 111

1- (8-シクロオクチルメチル-8-アザビシクロ [4.3.0] ノナ-2-イ
30 ル) -1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

2-アミノ-8-ベンジル-8-アザビシクロ [4.3.0] ノナンを用い、実施例 35 (3)、(4) 及び (5) と同様の方法で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.18 (2H, m), 1.34 – 2.00 (20H, m), 2.18 – 3.26 (7H, m), 4.57 (1H, m), 7.04 (3H, m), 7.12 (1H, m), 8.70 (1H, m)

FAB – MS ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 382

実施例 112

1 – [(3RS, 4RS) – 1 – シクロオクチルメチル – 3 – (2 – ピリジルメチル) オキシメチル – 4 – ピペリジル] – 3 – エチル – 1, 3 – ジヒドロ – 2H –
ベンズイミダゾール – 2 – オンの製造

2-クロロメチルピリジン塩酸塩を用い、実施例 50 と同様の方法で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21 – 1.32 (5H, m), 1.40 – 1.83 (14H, m), 1.94 – 2.19 (4H, m), 2.41 – 2.96 (2H, m), 2.97 – 3.25 (2H, m), 3.28 – 3.38 (2H, m), 3.85 – 3.92 (2H, m), 4.20 – 4.43 (3H, m), 6.93 – 7.30 (6H, m), 7.49 – 7.57 (1H, m), 8.41 – 8.46 (1H, m)

FAB – MS ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 491

実施例 113

1 – [(3RS, 4RS) – 1 – シクロオクチルメチル – 3 – (4 – ピリジルメチル) オキシメチル – 4 – ピペリジル] – 3 – エチル – 1, 3 – ジヒドロ – 2H –
ベンズイミダゾール – 2 – オンの製造

4-クロロメチルピリジン塩酸塩を用い、実施例 50 と同様の方法で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.19 – 1.32 (5H, m), 1.40 – 1.67 (6H, m), 1.67 – 1.88 (8H, m), 1.92 – 2.20 (4H, m), 2.42 – 2.92 (2H, m), 2.95 – 3.22 (2H, m), 3.22 – 3.35 (2H, m), 3.80 – 3.90 (2H, m), 4.19 – 4.32 (3H, m), 6.90 – 7.30 (6H, m), 8.41 (2H, d, $J = 6.0\text{Hz}$)

FAB – MS ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 491

実施例 114

1 – [(3RS, 4RS) – 1 – シクロオクチルメチル – 3 – (3 – ピリジルメチル) オキシメチル – 4 – ピペリジル] – 3 – エチル – 1, 3 – ジヒドロ – 2H –
ベンズイミダゾール – 2 – オンの製造

ル) オキシメチル-4-ピペリジル] - 3-エチル-1, 3-ジヒドロ-2H-
ベンズイミダゾール-2-オンの製造

3-クロロメチルピリジン塩酸塩を用い、実施例50と同様の方法で表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.19 - 1.31 (6H, m), 1.34 - 1.88 (13H, m), 1.91 - 2.18 (4H, m), 2.42 - 2.60 (1H, m), 2.76 - 3.17 (3H, m), 3.20 - 3.32 (2H, m), 3.83 - 4.32 (5H, m), 6.96 - 7.42 (6H, m), 8.33 (1H, d, J = 1.8Hz), 8.46 (1H, dd, J = 1.8Hz, 4.8Hz)

FAB-MS (M + H)⁺ : 491

実施例115

1-[(3RS, 4RS) - 3-(カルバモイルアミノ)メチル-1-シクロオク
チルメチル-4-ピペリジル] - 3-エチル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズ
イミダゾール-2-オンの製造

実施例60で得られた1-[(3RS, 4RS) - 3-アミノメチル-1-シクロ
オクチルメチル-4-ピペリジル] - 3-エチル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベン
ズイミダゾール-2-オン10mgのテトラヒドロフラン溶液にカルボニル
ジイミダゾール20mgを加え、室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで
希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留
去し、得られた残渣を25%アンモニア水-テトラヒドロフラン (5:1) 2ml
に溶解し、室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、アンモニア
水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシ
リカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=10/1) に
て分離精製し、表題化合物4mgを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.16 - 1.30 (3H, m), 1.35 (3H, t, J = 7.2Hz), 1.39 - 1.78 (11H, m), 1.78 - 2.21 (7H, m), 2.38 - 2.63 (2H, m), 2.96 - 3.12 (2H, m), 3.43 - 3.54 (1H, m), 3.86 - 4.07 (2H, m), 4.26 (1H, br), 4.43 (2H, br), 5.55 (1H, br), 7.03 - 7.38 (4H, m)

FAB-MS (M + H)⁺ : 442

実施例116

1-[(3RS, 4RS) - 3-カルバモイルオキシメチル-1-シクロオクチル

メチル-4-ピペリジル]-3-エチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

実施例41で得られた1-[(3RS, 4RS)-1-シクロオクチルメチル-3-エトキシカルボニル-4-ピペリジル]-3-エチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン30mgのトルエン1ml溶液にクロロスルホニルイソシアナート9 μ lを加え、室温で30分間攪拌し、次いで水1mlを加え、更に室温で30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、重曹水及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール=10／1）にて分離精製し、表題化合物18mgを無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (3H, m), 1.25 – 1.76 (15H, m), 1.88 (2H, br), 2.40 – 3.50 (9H, m), 3.63 – 4.06 (4H, m), 4.51 (1H, br), 7.06 (3H, m), 7.43 (1H, br)

FAB-MS ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 443

実施例117

3-[2-(カルバモイルアミノ)エチル]-1-(1-シクロオクチルメチル-4-ピペリジル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

実施例61で得られた3-(2-アミノエチル)-1-(1-シクロオクチルメチル-4-ピペリジル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンを用い、実施例115と同様の方法で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.17 – 1.38 (3H, m), 1.40 – 1.65 (7H, m), 1.65 – 1.79 (6H, m), 2.02 – 2.20 (5H, m), 2.37 – 2.53 (2H, m), 3.01 (2H, m), 3.49 – 3.57 (2H, m), 4.03 (2H, m), 4.22 – 4.35 (1H, m), 4.62 (2H, br), 5.56 (1H, br), 7.07 – 7.32 (4H, m)

FAB-MS ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 428

実施例118

1-(1-シクロオクチルメチル-3,3-ジメチル-4-ピペリジル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

(1) 1-シクロオクチルメチル-3,3-ジメチル-4-ピペリドンの製造

1-シクロオクチルメチル-4-ピペリドン300mgのジメチルホルムアミド6ml溶液に60%水素化ナトリウム105mgを加え、室温で30分間攪拌し、次いでヨードメタン160 μ lを加え、更に8時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン=1/20）にて分離精製し、表題化合物45mgを無色液体として得た。また、1-シクロオクチルメチル-3,5-ジメチル-4-ピペリドン42mgを無色液体として得た。

(2) 1-(1-シクロオクチルメチル-3,3-ジメチル-4-ピペリジル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

1-シクロオクチルメチル-3,3-ジメチル-4-ピペリドンを用い、35(1)、(2)及び(3)と同様の方法で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.85-0.95 (6H, br), 1.10-1.88 (10H, m), 1.90-2.19 (6H, m), 2.51 (1H, m), 2.75 (2H, m), 3.00 (2H, m), 3.50 (1H, m), 4.28 (2H, m), 7.05 (3H, m), 7.30 (1H, m), 9.30 (1H, br)

FAB-MS ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 370

実施例119

1-(1-シクロオクチルメチル-r-3, c-5-ジメチル-t-4-ピペリジル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

(1) 1-シクロオクチルメチル-r-3, c-5-ジメチル-t-4-(2-ニトロフェニルアミノ)ピペリジンの製造

実施例118(1)で得られた1-シクロオクチルメチル-3,5-ジメチル-4-ピペリドンを用い、実施例35(1)及び(2)と同様の方法で表題化合物を得た。また、1-シクロオクチルメチル-r-3, c-5-ジメチル-c-4-(2-ニトロフェニルアミノ)ピペリジンも得た。

(2) 1-(1-シクロオクチルメチル-r-3, c-5-ジメチル-t-4-ピペリジル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

1-シクロオクチルメチル-r-3, c-5-ジメチル-t-4-(2-ニトロフェニルアミノ)ピペリジンを用い、実施例35(3)と同様の方法で表題化

合物を得た。

^1H -NMR (CDCl_3) δ : 0.85 (6H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.20 – 1.95 (15H, m), 2.90 (2H, m), 3.24 (2H, m), 3.33 (2H, m), 3.74 (2H, m), 4.28 (1H, m), 6.98 – 7.20 (4H, m), 7.77 (1H, br)

5 FAB-MS ($M + H$)⁺ : 370

実施例 120

1 – (1 – シクロオクチルメチル – r – 3, c – 5 – ジメチル – c – 4 – ピペリジル) – 1, 3 – ジヒドロ – 2H – ベンズイミダゾール – 2 – オンの製造

10 実施例 119 (1) で得られた 1 – シクロオクチルメチル – r – 3, c – 5 – ジメチル – c – 4 – (2 – ニトロフェニルアミノ) ピペリジンを用い、実施例 35 (3) と同様の方法で表題化合物を得た。

^1H -NMR (CDCl_3) δ : 0.75 (6H, m), 1.16 – 1.91 (17H, m), 2.12 (2H, m), 2.49 (2H, m), 2.98 (2H, m), 3.75 (1H, m), 7.06 (4H, m), 8.98 (1H, br)

15 FAB-MS ($M + H$)⁺ : 370

実施例 121

1 – [1 – (5, 5 – ジフルオロシクロオクチルメチル) – 4 – ピペリジル] – 3 – [2 – (ジメチルアミノ) エチル] – 1, 3 – ジヒドロ – 2H – ベンズイミダゾール – 2 – オンの製造

20 実施例 104 で得られた 1 – [1 – (5, 5 – ジフルオロシクロオクチルメチル) – 4 – ピペリジル] – 1, 3 – ジヒドロ – 2H – ベンズイミダゾール – 2 – オンとジメチルアミノエチルクロリド塩酸塩を用い、実施例 13 と同様の方法で表題化合物を得た。

25 ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 1.09 – 1.36 (4H, m), 1.50 – 1.69 (3H, m), 1.70 – 1.96 (5H, m), 1.96 – 2.18 (7H, m), 2.30 – 2.56 (2H, m), 2.34 (6H, s), 2.65 (2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 2.91 – 3.03 (2H, m), 4.00 (2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 4.22 – 4.42 (1H, m), 7.01 – 7.30 (4H, m)

FAB-MS ($M + H$)⁺ : 449

実施例 122

30 3 – アリル – 1 – (1 – シクロオクチルメチル – 4 – ピペリジル) – 1, 3 –

ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

実施例6で得られた1-(1-シクロオクチルメチル-4-ピペリジル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンとアリルブロミドを用い、実施例13と同様の方法で表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.15 - 1.37 (1H, m), 1.39 - 1.86 (17H, m), 2.01 - 2.24 (3H, m), 2.32 - 2.60 (2H, m), 2.95 - 3.12 (2H, m), 4.27 - 4.56 (3H, m), 5.16 - 5.28 (2H, m), 5.80 - 6.01 (1H, m), 6.94 - 7.32 (4H, m)

FAB-MS (M + H)⁺ : 382

実施例123

1-(1-シクロオクチルメチル-4-ピペリジル)-3-シクロペンチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

実施例6で得られた1-(1-シクロオクチルメチル-4-ピペリジル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンとシクロペンチルブロミドを用い、実施例13と同様の方法で表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.18 - 1.36 (2H, m), 1.39 - 1.87 (18H, m), 1.88 - 2.27 (9H, m), 2.31 - 2.60 (2H, m), 2.90 - 3.11 (2H, m), 4.23 - 4.43 (1H, m), 4.79 - 4.93 (1H, m), 6.96 - 7.34 (4H, m)

FAB-MS (M + H)⁺ : 410

実施例124

1-(1-シクロオクチルメチル-4-ピペリジル)-3-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

(1) 4-(2-ニトロフェニルアミノ)-1-シクロオクチルメチルピペリジンの製造

1-シクロオクチルメチル-4-ピペリドンを用い、実施例35 (1) 及び (2) と同様の方法で表題化合物を得た。

(2) 4-[N-(シアノメチル)-2-ニトロフェニルアミノ]-1-シクロオクチルメチルピペリジンの製造

4-(2-ニトロフェニルアミノ)-1-シクロオクチルメチルピペリジン 100mgの酢酸2ml溶液に、シアン化カリウム60mg、塩化亜鉛100mg及び

パラホルムアルデヒド27mgを加え、60℃で18時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、2N水酸化カリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン＝1／2）にて分離精製し、表題化合物13mgを得た。

(3) 1－（1－シクロオクチルメチル－4－ピペリジル）－3－ヒドロキシ－1, 3－ジヒドロ－2H－ベンズイミダゾール－2－オンの製造

4－[N－（シアノメチル）－2－ニトロフェニルアミノ]－1－シクロオクチルメチルピペリジン13mgを90％エタノール－水1mlに溶解し、炭酸ナトリウム10mgを加え、80℃で12時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝10／1）にて分離精製し、表題化合物6mgを無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (2H, m), 1.36－1.81 (15H, m), 1.94－2.28 (4H, m), 2.37 (2H, m), 2.99 (2H, m), 3.18 (1H, br), 4.22 (1H, m), 7.11 (2H, m), 7.31 (2H, m)

FAB－MS ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 358

実施例 125

1－（1－シクロオクチルメチル－4－ピペリジル）－3－メトキシ－1, 3－ジヒドロ－2H－ベンズイミダゾール－2－オンの製造

実施例 124 で得られた 1－（1－シクロオクチルメチル－4－ピペリジル）－3－ヒドロキシ－1, 3－ジヒドロ－2H－ベンズイミダゾール－2－オン4mgをクロロホルム1mlに溶解し、ジアゾメタン－ジエチルエーテル溶液0.5mlを加え、室温で15時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝40／1）にて分離精製し、表題化合物3mgを無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (4H, m), 1.40－1.87 (13H, m), 2.11 (4H, m), 2.43 (2H, m), 3.02 (2H, m), 4.10 (3H, s), 4.35 (1H, m), 7.12 (3H, m), 7.30 (1H, m)

FAB－MS ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 372

実施例 126

1 - [1 - [1 - (シクロヘキシルメチル) シクロオクチル] メチル - 4 -
ピペリジル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - ベンズイミダゾール - 2 - オンの製造

1 - シクロヘキシルメチル - 1 - シクロオクタンカルボン酸 125mg を塩化
チオニル 6ml に溶解し、ピリジン 6ml を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応
5 液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで
乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をテトラヒドロフラン 1.5ml に溶解し、
水素化アルミニウムリチウム 5mg を加え、50 °C で 30 分間攪拌した。反応液
を室温に戻し酢酸エチルで希釈し、1N 水酸化ナトリウム水溶液で洗浄、無水
10 硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラム
クロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン = 1/4) にて分離精製し、表題
化合物 10mg を無色油状物質として得た。

¹H - NMR (CDCl₃) δ : 0.86 - 1.02 (2H, m), 1.10 - 1.41 (8H, m),
1.41 - 1.93 (18H, m), 2.17 - 2.27 (3H, m), 2.33 - 2.52 (4H, m), 2.87 -
3.00 (2H, m), 4.25 - 4.38 (1H, m), 7.02 - 7.30 (4H, m), 9.09 (1H, br)

FAB - MS (M + H)⁺ : 438

実施例 127

1 - [1 - (1 - ベンジルシクロオクチル) メチル - 4 - ピペリジル] - 1,
3 - ジヒドロ - 2H - ベンズイミダゾール - 2 - オンの製造

1 - ベンジル - 1 - シクロオクタンカルボン酸を用い、実施例 126 と同様の
20 方法で表題化合物を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) δ : 1.38 - 1.80 (14H, m), 2.09 - 2.18 (4H, m),
2.26 - 2.57 (4H, m), 2.68 (2H, s), 2.92 - 3.01 (2H, m), 4.25 - 4.39 (1H,
m), 7.02 - 7.36 (9H, m), 9.33 (1H, br)

FAB - MS (M + H)⁺ : 432

実施例 128

1 - [1 - (トリシクロ [3.2.1.1^{3,7}] ノナ - 1 - イルメチル) - 4 - ピペリ
ジル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - ベンズイミダゾール - 2 - オンの製造

3 - ノルアダマンタンカルボン酸を用い、実施例 126 と同様の方法で表題化
30 合物を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) δ : 1.45 - 1.98 (12H, m), 1.99 - 2.08 (1H, m),

2.10 – 2.38 (4H, m), 2.38 – 2.60 (4H, m), 2.98 – 3.19 (2H, m), 4.26 – 4.41 (1H, m), 7.00 – 7.33 (4H, m), 9.68 (1H, br)

FAB – MS (M + H)⁺ : 352

実施例 129

5 1 – (1 – シクロオクチルメチル – 4 – メトキシカルボニル – 4 – ピペリジル) – 1, 3 – ジヒドロ – 2H – ベンズイミダゾール – 2 – オンの製造

(1) 1 – (4 – シアノ – 1 – シクロオクチルメチル – 4 – ピペリジル) – 1, 3 – ジヒドロ – 2H – ベンズイミダゾール – 2 – オンの製造

1, 2 – フェニレンジアミン 620mg、1 – シクロオクチルメチル – 4 – ピペリドン 1.3g 及びシアン化カリウム 370mg を 50% 含水メタノール 4ml に溶解し、10% 塩化水素 – メタノール 1ml を加え、室温で 20 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、1N 水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をクロロホルム 8ml に溶解し、トリエチルアミン 390 μ l 及びカルボニルジイミダゾール 690mg を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、1N 水酸化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣を光学活性カラム (ダイセル社製 CHIRALPAK AD カラム ; 0.1% ジエチルアミン、ヘキサン/イソプロピルアルコール = 400/100) にて分離精製し、表題化合物 352mg を得た。

20 (2) 1 – (1 – シクロオクチルメチル – 4 – メトキシカルボニル – 4 – ピペリジル) – 1, 3 – ジヒドロ – 2H – ベンズイミダゾール – 2 – オンの製造

1 – (4 – シアノ – 1 – シクロオクチルメチル – 4 – ピペリジル) – 1, 3 – ジヒドロ – 2H – ベンズイミダゾール – 2 – オン 9mg をメタノール 1ml に溶解し、6N 水酸化ナトリウム水溶液 300 μ l を加え、3 日間加熱還流した。反応液を室温に戻し 10% 塩化水素 – メタノールを加え、pH を約 8 とした後、不溶物を濾去、溶媒を留去し、得られた残渣を塩化チオニル 1ml に溶解し、室温で 5 分間攪拌した。塩化チオニルを留去し、得られた残渣にメタノール 5ml を加え、室温で 10 分間攪拌した後、溶媒を留去した。得られた残渣を酢酸エチルで希釈し、1N 水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロ

マトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン＝1／2）にて分離精製し、表題化合物3mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21 (2H, m), 1.37 – 1.80 (13H, m), 2.10 (2H, d, $J = 7.5\text{Hz}$), 2.48 – 2.65 (6H, m), 2.84 (2H, m), 3.70 (3H, s),
5 7.04 (3H, m), 7.17 (1H, d, $J = 7.2\text{Hz}$), 8.87 (1H, br)

FAB – MS ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 400

実施例 130

3 – シクロブチル – 1 – (1 – シクロオクチルメチル – 4 – ピペリジル) –
1, 3 – ジヒドロ – 2H – ベンズイミダゾール – 2 – オンの製造

10 シクロブチルブロミドを用い、実施例 13 と同様の方法で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.07 – 1.31 (4H, m), 1.32 – 1.79 (16H, m),
1.79 – 2.18 (4H, m), 2.30 – 2.50 (3H, m), 2.80 – 3.07 (4H, m), 4.26 –
4.39 (1H, m), 4.91 (1H, m), 7.01 – 7.32 (4H, m)

15 FAB – MS ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 396

実施例 131

1 – (1 – シクロオクチルメチル – 4 – メトキシカルボニル – 4 – ピペリジ
ル) – 3 – エチル – 1, 3 – ジヒドロ – 2H – ベンズイミダゾール – 2 – オンの
製造

20 実施例 129 で得られた 1 – (1 – シクロオクチルメチル – 4 – メトキシカルボニル – 4 – ピペリジル) – 1, 3 – ジヒドロ – 2H – ベンズイミダゾール – 2 – オンとヨードエタンを用い、実施例 13 と同様の方法で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (2H, m), 1.32 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.37 –
1.78 (13H, m), 2.10 (2H, m), 2.45 – 2.66 (6H, m), 2.84 (2H, m), 3.70
25 (3H, s), 3.90 (2H, q, $J = 7.2\text{Hz}$), 6.97 – 7.12 (3H, m), 7.19 (1H, m)

FAB – MS ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 428

実施例 132

1 – (1 – シクロオクチルメチル – 4 – ヒドロキシメチル – 4 – ピペリジ
ル) – 1, 3 – ジヒドロ – 2H – ベンズイミダゾール – 2 – オンの製造

30 実施例 129 で得られた 1 – (1 – シクロオクチルメチル – 4 – メトキシカル

ボニル-4-ピペリジル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンを用い、実施例39と同様の方法で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20 – 1.32 (4H, m), 1.40 – 1.79 (11H, m), 1.99 (2H, m), 2.13 (2H, m), 2.30 (2H, m), 2.79 (4H, m), 4.15 (2H, s), 7.06 (3H, m), 7.64 (1H, m), 8.41 (1H, br)

FAB-MS ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 372

実施例 133

1-(1-シクロオクチルメチル-4-ヒドロキシメチル-4-ピペリジル)-3-エチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

実施例131で得られた1-(1-シクロオクチルメチル-4-メトキシカルボニル-4-ピペリジル)-3-エチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンを用い、実施例39と同様の方法で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21 – 1.30 (2H, m), 1.33 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.40 – 1.79 (13H, m), 1.98 (2H, m), 2.11 (2H, m), 2.27 (2H, m), 2.79 (4H, m), 3.91 (2H, q, $J = 7.2\text{Hz}$), 4.16 (2H, s), 7.00 – 7.13 (3H, m), 7.66 (1H, m)

FAB-MS ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 400

実施例 134

1-(1-シクロオクチルメチル-4-ピペリジル)-3-ジメチルアミノ-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

1-ジメチルアミノ-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン11.2mg、60%水素化ナトリウム7.6mg及びヨウ化カリウム108mgのジメチルホルムアミド1.0ml懸濁液に、室温下4-ブロモ-1-シクロオクチルメチルピペリジン36.8mgのジメチルホルムアミド0.5ml溶液を加え、150℃にて2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、1N水酸化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (KieselgelTM60F₂₅₄, Art5744 (メルク社製); 酢酸エチル/ヘキサン=1/2) にて分離精製し、表題化合物0.7mgを無色液体として得た。

^1H -NMR (CDCl_3) δ : 1.26 (2H, m), 1.38 – 1.81 (15H, m), 2.00 – 2.14 (4H, m), 2.27 – 2.50 (2H, m), 2.96 – 3.00 (2H, m), 3.01 (6H, s), 4.30 (1H, m), 7.05 (2H, m), 7.18 (1H, m), 7.23 (1H, m)

FAB-MS ($\text{M} + \text{H}$)⁺ : 385

5 実施例 135

1 – [(3RS, 4RS) – 1 – シクロオクチルメチル – 3 – (5 – テトラゾリルメチル) – 4 – ピペリジル] – 3 – エチル – 1, 3 – ジヒドロ – 2H – ベンズイミダゾール – 2 – オンの製造

10 (1) 1 – [(3RS, 4RS) – 3 – シアノメチル – 1 – シクロオクチルメチル – 4 – ピペリジル] – 3 – エチル – 1, 3 – ジヒドロ – 2H – ベンズイミダゾール – 2 – オンの製造

15 実施例 42 で得られた 1 – [(3RS, 4RS) – 1 – シクロオクチルメチル – 3 – ヒドロキシメチル – 4 – ピペリジル] – 3 – エチル – 1, 3 – ジヒドロ – 2H – ベンズイミダゾール – 2 – オン 0.3g の酢酸エチル 10ml 溶液に、トリエチルアミン 0.26ml 及びメタンスルホンクロリド 87 μl を加え、室温で 30 分間
20 攪拌した。反応液から不溶物を濾去し、溶媒を留去した。得られた残渣をジメチルホルムアミド 6ml に溶解し、シアン化ナトリウム 0.11g を加え、60°C で 13 時間加熱攪拌した。反応液を室温に戻し酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 30/1) にて分離精製し、表題化合物 301mg を得た。

(2) 1 – [(3RS, 4RS) – 1 – シクロオクチルメチル – 3 – (5 – テトラゾリルメチル) – 4 – ピペリジル] – 3 – エチル – 1, 3 – ジヒドロ – 2H – ベンズイミダゾール – 2 – オンの製造

25 1 – [(3RS, 4RS) – 3 – シアノメチル – 1 – シクロオクチルメチル – 4 – ピペリジル] – 3 – エチル – 1, 3 – ジヒドロ – 2H – ベンズイミダゾール – 2 – オン 49mg のテトラヒドロフラン 2ml 溶液に、塩化アルミニウム 32mg 及びアジ化ナトリウム 70mg を加え 10 時間加熱還流した。反応液を室温に戻し酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥
30 後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ク

クロホルム／メタノール＝50／1) にて分離精製し、表題化合物5mgを無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.83 – 1.75 (19H, m), 1.80 – 1.96 (2H, m), 2.05 (2H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 2.52 – 2.69 (2H, m), 2.72 – 3.02 (2H, m), 3.06 – 3.21 (2H, m), 3.94 – 4.26 (3H, m), 7.12 – 7.25 (3H, m), 7.41 (1H, d, $J = 6.9\text{Hz}$)

FAB – MS ($M + H$)⁺ : 452

実施例136

1 – (1 – シクロオクチルメチル – 4 – ピペリジル) – 3 – エトキシカルボニル – 1, 3 – ジヒドロ – 2H – ベンズイミダゾール – 2 – オンの製造

クロロギ酸エチルを用い、実施例13と同様の方法で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (2H, m), 1.48 (3H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 1.50 – 1.79 (15H, m), 2.10 (4H, m), 2.47 (2H, m), 3.00 (2H, m), 4.32 (1H, m), 4.51 (2H, q, $J = 7.5\text{Hz}$), 7.09 – 7.21 (2H, m), 7.28 (1H, m), 7.92 (1H, m)

FAB – MS ($M + H$)⁺ : 414

実施例137

3 – (2 – カルバモイルオキシエチル) – 1 – (1 – シクロオクチルメチル – 4 – ピペリジル) – 1, 3 – ジヒドロ – 2H – ベンズイミダゾール – 2 – オンの製造

実施例30で得られた1 – (1 – シクロオクチルメチル – 4 – ピペリジル) – 3 – (2 – ヒドロキシエチル) – 1, 3 – ジヒドロ – 2H – ベンズイミダゾール – 2 – オンを用い、実施例116と同様の方法で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (2H, m), 1.15 – 1.80 (15H, m), 2.05 – 2.20 (4H, m), 2.42 (2H, m), 3.01 (2H, m), 4.14 (2H, m), 4.36 (2H, m), 4.60 (1H, m), 7.15 (3H, m), 7.29 (1H, m)

FAB – MS ($M + H$)⁺ : 429

参考例1

4 – (2 – ケト – 1 – ベンズイミダゾリニル) ピペリジンの製造
(1) 4 – (2 – ニトロフェニルアミノ) – 1 – ベンジルピペリジンの製造

4-アミノ-1-ベンジルピペリジン2.0g及び2-クロロニトロベンゼン2.4gのシクロヘキサノール10ml溶液に炭酸ナトリウム1.4g及びヨウ化カリウム20mgを加え、150℃で24時間加熱撹拌した。反応液を室温に戻し、酢酸エチルで希釈し水及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン＝1／10）にて分離精製し、表題化合物2.77gを黄色油状物質として得た。

(2) 1-（1-ベンジル-4-ピペリジル）-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

4-（2-ニトロフェニルアミノ）-1-ベンジルピペリジン2.77gをメタノール60mlに溶解し、10%パラジウム-炭素500mgを加え、水素雰囲気下、常圧、室温で3時間撹拌した。反応溶液をセライトろ過後、ろ液を濃縮した。続いて、得られた残渣をクロロホルム50mlに溶解し、カルボニルジイミダゾール2.2gを加え室温で1時間撹拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン＝1／3）にて分離精製し、表題化合物1.29gを白色固体として得た。

(3) 4-（2-ケト-1-ベンズイミダゾリニル）ピペリジンの製造

1-（1-ベンジル-4-ピペリジル）-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン1.2gをメタノール50mlに溶解し、20%水酸化パラジウム400mgを加え、3気圧の水素雰囲気下室温で12時間撹拌した。反応液をセライトろ過し、濾液の溶媒を留去し表題化合物1.0gを白色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.80 (2H, m), 2.64 (2H, m), 3.08 (2H, m), 3.37 (2H, m), 3.80 (1H, br), 4.52 (1H, m), 6.98 (3H, m), 7.48 (1H, m), 10.93 (1H, brs)

参考例2

4-（2-ケト-5-メチル-1-ベンズイミダゾリニル）ピペリジンの製造

(1) 4-（2-ニトロ-4-メチルフェニルアミノ）-1-ベンジルピペリジンの製造

4-アミノ-1-ベンジルピペリジン11.0g及び4-クロロ-3-ニトロトルエン10.0gのシクロヘキサノール50ml溶液に炭酸ナトリウム6.2g及びヨウ化カリウム50mgを加え、150℃で41時間加熱攪拌した。室温に戻し酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン＝1／3）にて分離精製し、表題化合物6.2gを黄色油状物質として得た。

(2) 1-(1-ベンジル-4-ピペリジル)-5-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

4-(2-ニトロ-4-メチルフェニルアミノ)-1-ベンジルピペリジン6.2gをメタノール60ml-テトラヒドロフラン15mlの混合溶媒に溶解し、10%パラジウム-炭素1.5gを加え、水素雰囲気下、常圧、室温で3時間攪拌した。反応溶液をセライトろ過後、ろ液を濃縮した。続いて、得られた残渣をクロロホルム100mlに溶解し、カルボニルジイミダゾール4.6gを加え室温で12時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン＝1／3）にて分離精製し、表題化合物3.6gを白色固体として得た。

(3) 4-(2-ケト-5-メチル-1-ベンズイミダゾリニル)ピペリジンの製造

1-(1-ベンジル-4-ピペリジル)-5-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン2.5gをエタノール100mlに溶解し、20%水酸化パラジウム800mgを加え、3気圧の水素雰囲気下室温で12時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、濾液の溶媒を留去し、表題化合物1.6gを白色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.54 (2H, m), 2.15 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.54 (2H, m), 3.04 (2H, m), 3.28 (1H, br), 4.18 (1H, m), 6.77 (2H, m), 7.14 (1H, m), 10.69 (1H, br)

参考例3

1-ジメチルアミノ-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オ

ンの製造

(1) 1-アセトアミド-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

5 N'-(2-アミノフェニル)アセトヒドラジド450mgのピリジン5ml溶液にクロロギ酸エチル286 μ lを滴下し、室温下1時間攪拌後、14時間加熱還流した。溶媒を留去し、得られた残渣をクロロホルム及び水で希釈し、水層をクロロホルムで洗浄し、水層から得られた結晶を濾取し、減圧下乾燥し、表題化合物167mgを白色固体として得た。

10 (2) 1-アミノ-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン塩酸塩の製造

1-アセトアミド-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン200mgを濃塩酸5mlに懸濁し、120°Cで30分間攪拌した。反応液を濃縮し、表題化合物167mgを白色固体として得た。

15 (3) 1-ジメチルアミノ-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンの製造

1-アミノ-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン塩酸塩10mg、35%ホルマリン20 μ l及び10%パラジウム-炭素の酢酸1ml懸濁液を、水素雰囲気下、常圧、室温で30分間攪拌した。反応液をセライト濾過後、酢酸エチルで希釈し、2N水酸化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、表題化合物11.2mgを白色固体として得た。

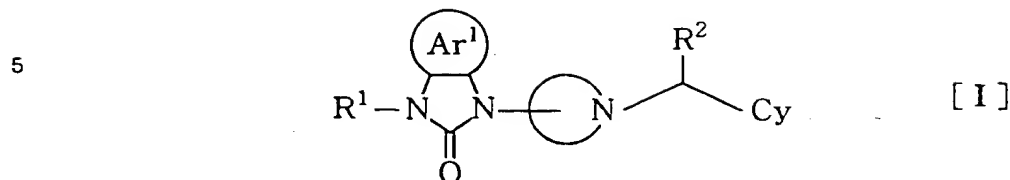
¹H-NMR (CD₃OD) δ : 2.98 (6H, s), 6.98 - 7.21 (4H, m)

産業上の利用可能性

25 本発明の化合物はノシセプチン受容体ORL1へのノシセプチンの結合を特異的に阻害するので、癌性疼痛、術後疼痛、偏頭痛、痛風、慢性リウマチ、慢性疼痛、神経痛等の痛みを伴う疾患に対する鎮痛薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬依存性克服薬、鎮痛作用増強薬、抗肥満薬、脳機能改善薬、精神分裂症治療薬、パーキンソン病治療薬、舞踏病治療薬、抗うつ薬、尿崩症治療薬、多尿症治療薬又は低
30 血圧治療薬として有用である。

請求の範囲

(1) 一般式 [I]



[式中、



はハロゲン原子、低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基及びカルボキシル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい芳香族炭素又は複素環を；Ar²はハロゲン原子、低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基及びカルボキシル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい芳香族炭素又は複素環基を；Cyはハロゲン原子、低級アルキリデン基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基及び-R¹で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい炭素数3ないし20の1、2又は3環性脂肪族炭素環基を；

15

20



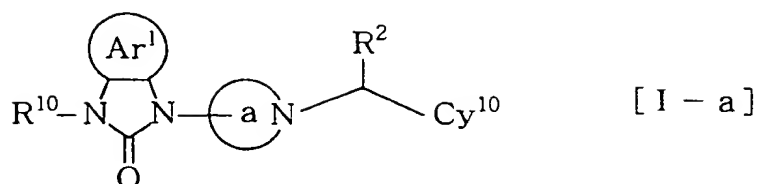
はハロゲン原子、低級アルキリデン基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及び-R³で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい炭素数3ないし14の1又は2環性脂肪族含窒素複素環基を；R¹は水素原子、低級アルケニル基、低級アルキニル基、シクロ低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基、カ

25

30

ルボキシシル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキ
ルカルバモイル基若しくはジ低級アルキルカルバモイル基を意味するか、又
はハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、
ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホ
5 ニルアミノ基、(低級アルキルアミノ) スルホニルアミノ基、(ジ低級アルキ
ルアミノ) スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、(低級アルキルカル
バモイル) アミノ基、(ジ低級アルキルカルバモイル) アミノ基、水酸基、低
級アルコキシ基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ
基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、カルボキシシル基、低級アルコキ
10 シカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級ア
ルキルカルバモイル基及び $-Ar^2$ で表される基からなる群より選ばれる置換
基を有していてもよい低級アルキル基を； R^2 は水素原子又は低級アルキル基
を； R^3 はアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルア
15 ミノ基、(低級アルキルアミノ) スルホニルアミノ基、(ジ低級アルキルアミ
ノ) スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、(低級アルキルカルバモイ
ル) アミノ基、(ジ低級アルキルカルバモイル) アミノ基、水酸基、カルバモ
イルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバ
モイルオキシ基、カルボキシシル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモ
20 イル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、芳
香族複素環基及び $-R^5$ で表される基からなる群より選ばれる置換基を有して
いてもよい低級アルキル基を； R^4 は炭素数3ないし10のシクロアルキル基及
び芳香族炭素又は複素環基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよ
い低級アルキル基を； R^5 は芳香族炭素又は複素環基を有していてもよい、低
級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基又は低級アルコキシ基を意味
25 する] で表される化合物、その塩又はエステル。

(2) 一般式 [I - a]



5 [式中、



10 はハロゲン原子、低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基及びカルボキシ基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい芳香族炭素又は複素環を； Ar^2 はハロゲン原子、低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基及びカルボキシ基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい芳香族炭素又は複素環基を； Cy^{10} はハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルキリデン基、低級アルケニル基、
15 低級アルキニル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基及び低級アルコキシ基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい炭素数3ないし20の1、2又は3環性脂肪族炭素環基を；



20 はハロゲン原子、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及び R^{30} で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい炭素数3ないし14の1又は
25 2環性脂肪族含窒素複素環基を； R^{10} は水素原子、低級アルケニル基、低級アルキニル基、シクロ低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基若しくはジ低級アルキルカルバモイル基を意味するか、又はシクロ低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、水酸基、
30

低級アルコキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及び Ar^2 で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基を； R^2 は水素原子又は低級アルキル基を； R^{30} はアミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基及びジ低級アルキルカルバモイル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味する] で表される化合物である請求項1記載の化合物。

(3) Cy の1、2又は3環性脂肪族炭素環基の炭素数が6ないし20である請求項1記載の化合物。

(4) Cy の1、2又は3環性脂肪族炭素環基の炭素数が8ないし12である請求項2記載の化合物。

(5)



がハロゲン原子、低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基及びカルボキシ基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい芳香族炭素環である請求項1記載の化合物。

(6)



の芳香族炭素環がベンゼン環である請求項1記載の化合物。

(7) Cy の炭素数3ないし20の1、2又は3環性脂肪族炭素環基がシクロヘキシル基である請求項1記載の化合物。

(8) Cy の炭素数3ないし20の1、2又は3環性脂肪族炭素環基がシクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロノニル基、シクロデシル基、1-シクロオクテニル基、1-シクロノネニル基、1-シクロデセニル基、ビスクロ [3.2.1] オクター3-イル基、ビスクロ [4.4.0] デカー2-イル基、ビスクロ [4.

4.0] デカ-3-イル基、トリシクロ [3.2.1.1^{3,7}] ノナ-1-イル基又はトリシクロ [3.3.1.1^{3,7}] デカ-1-イル基である請求項1記載の化合物。

(9) Cyの炭素数3ないし20の1、2又は3環性脂肪族炭素環基がシクロオクチル基である請求項1記載の化合物。

5 (10)



10 が1,4-ピペリジンジイル基、2-アザビシクロ [2.2.2] オクタ-2,5-ジイル基、4-メトキシカルボニル-1,4-ピペリジンジイル基、3-メチル-1,4-ピペリジンジイル基、3-(メチルスルホニルアミノ)メチル-1,4-ピペリジンジイル基、3-(アミノスルホニルアミノ)メチル-1,4-ピペリジンジイル基、3-(カルバモイルアミノ)メチル-1,4-ピペリジンジイル基、2-ヒドロキシメチル-1,4-ピペリジンジイル基、3-ヒドロキシメチル-1,4-ピペリジンジイル基、3-(1-ヒドロキシエチル)-1,4-ピペリジンジイル基、3-(1-ヒドロキシプロピル)-1,4-ピペリジンジイル基又は3-(3-ピリジルメチルオキシ)メチル-1,4-ピペリジンジイル基である請求項1記載の化合物。

(11)



20 が1,4-ピペリジンジイル基である請求項1記載の化合物。

(12)



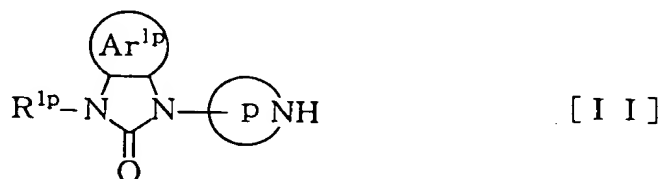
25 が3-メチル-1,4-ピペリジンジイル基又は3-ヒドロキシメチル-1,4-ピペリジンジイル基である請求項1記載の化合物。

(13) R¹が水素原子又はハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、(低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、(ジ低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、

(低級アルキルカルバモイル) アミノ基、(ジ低級アルキルカルバモイル) アミノ基、水酸基、低級アルコキシ基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及び $-Ar^2$ で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基である請求項 1 記載の化合物。

(14) R²が水素原子又はメチル基である請求項1記載の化合物。

(15) 一般式 [II]



[式中、



はハロゲン原子、低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ基及び低級アルコキシ基並びに保護されていてもよい、アミノ基、低級アルキルアミノ基、水酸基及びカルボキシル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい芳香族炭素又は複素環を； Ar^{20} はハロゲン原子、低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ基及び低級アルコキシ基並びに保護されていてもよい、アミノ基、低級アルキルアミノ基、水酸基及びカルボキシル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい芳香族炭素又は複素環基を；

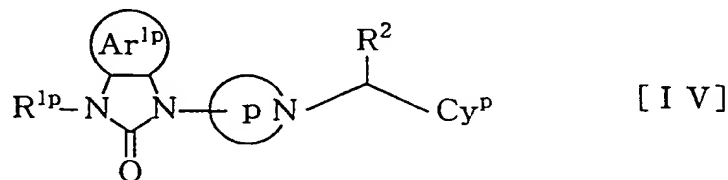


はハロゲン原子、低級アルキリデン基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及び $-R^{30}$ で表される基並びに保護されていてもよい、アミノ基、低級アルキルアミノ基、水酸基、カルボキシ基、カルバモイル基及び低級アルキルカルバモイル基からなる群より選ばれる置

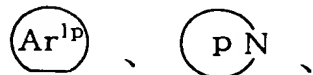
換基を有していてもよい炭素数3ないし14の1又は2環性脂肪族含窒素複素環基を； R^{1p} は水素原子、低級アルケニル基、低級アルキニル基、シクロ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基若しくはジ低級アルキルカルバモイル基又は保護されていてもよい、アミノ基、低級アルキルアミノ基、水酸基、カルボキシル基、カルバモイル基若しくは低級アルキルカルバモイル基を意味するか、又はハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及び $-Ar^{2p}$ で表される基並びに保護されていてもよい、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、(低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、(ジ低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、(低級アルキルカルバモイル)アミノ基、(ジ低級アルキルカルバモイル)アミノ基、水酸基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、カルボキシル基、カルバモイル基及び低級アルキルカルバモイル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基を； R^{3p} はジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、芳香族複素環基及び $-R^{5p}$ で表される基並びに保護されていてもよい、アミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、(低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、(ジ低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、(低級アルキルカルバモイル)アミノ基、(ジ低級アルキルカルバモイル)アミノ基、水酸基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、カルボキシル基、カルバモイル基及び低級アルキルカルバモイル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基を； R^{5p} は芳香族炭素又は複素環基を有していてもよい、保護されていてもよい低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基又は低級アルコキシ基を意味する]で表される化合物と、一般式 [III]



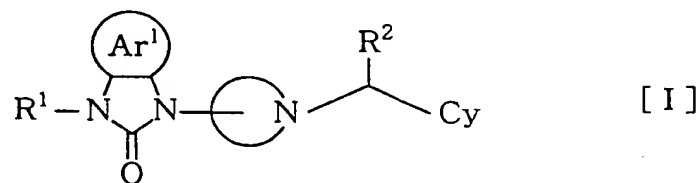
[式中、 Cy^p はハロゲン原子、低級アルキリデン基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基及び $-\text{R}^4$ で表される基並びに保護されていてもよい、アミノ基及び低級アルキルアミノ基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい炭素数3ないし20の1、2又は3環性脂肪族炭素環基を； L^1 は脱離基を； R^2 は水素原子又は低級アルキル基を； R^4 は炭素数3ないし10のシクロアルキル基及び芳香族炭素又は複素環基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味する]で表される化合物とを反応させ、一般式 [IV]



[式中、



Cy^p 、 R^{1p} 及び R^2 は前記の意味を有する]で表される化合物とし、必要に応じ保護基を除去することを特徴とする、一般式 [I]



[式中、



はハロゲン原子、低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基及びカルボキシ基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい芳香族炭素又は複素環を； Ar^2 は

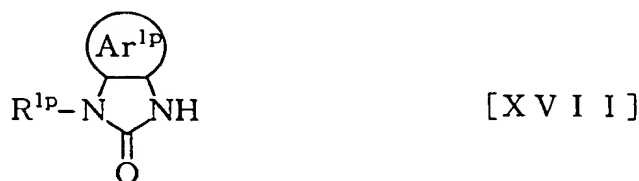
ハロゲン原子、低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基及びカルボキシル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい芳香族炭素又は複素環基を；Cyはハロゲン原子、低級アルキリデン基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基及び $-R^4$ で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい炭素数3ないし20の1、2又は3環性脂肪族炭素環基を；



- 10 はハロゲン原子、低級アルキリデン基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及び $-R^3$ で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい炭素数
- 15 3ないし14の1又は2環性脂肪族含窒素複素環基を； R^1 は水素原子、低級アルケニル基、低級アルキニル基、シクロ低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基若しくはジ低級アルキルカルバモイル基を意味するか、又は
- 20 はハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、(低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、(ジ低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、(低級アルキルカルバモイル)アミノ基、(ジ低級アルキルカルバモイル)アミノ基、水酸基、低級アルコキシ基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及び $-Ar^2$ で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基を； R^3 はアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、(低級アルキルアミノ)スルホ
- 30

ニルアミノ基、(ジ低級アルキルアミノ) スルホニルアミノ基、カルバモイル
 アミノ基、(低級アルキルカルバモイル) アミノ基、(ジ低級アルキルカルバ
 モイル) アミノ基、水酸基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモ
 イルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、カルボキシル基、低
 級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、
 ジ低級アルキルカルバモイル基、芳香族複素環基及び $-R^5$ で表される基から
 なる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基を； R^5 は芳香
 族炭素又は複素環基を有していてもよい、低級アルキルアミノ基、ジ低級ア
 ルキルアミノ基又は低級アルコキシ基を意味し、 R^2 及び R^4 は前記の意味を有
 する] で表される化合物、その塩又はエステルの製造法。

(16) 一般式 [XVII]

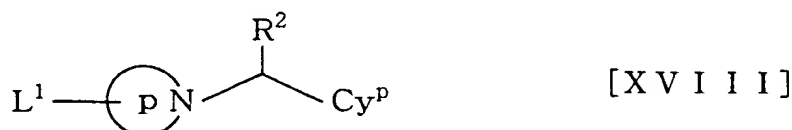


[式中、



はハロゲン原子、低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ基及び低級アルコ
 キシ基並びに保護されていてもよい、アミノ基、低級アルキルアミノ基、水
 酸基及びカルボキシル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい
 芳香族炭素又は複素環を； Ar^{1p} はハロゲン原子、低級アルキル基、ジ低級ア
 ルキルアミノ基及び低級アルコキシ基並びに保護されていてもよい、アミノ
 基、低級アルキルアミノ基、水酸基及びカルボキシル基からなる群より選ば
 れる置換基を有していてもよい芳香族炭素又は複素環基を； R^{1p} は水素原子、
 低級アルケニル基、低級アルキニル基、シクロ低級アルキル基、ジ低級アル
 キルアミノ基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基若しくはジ
 低級アルキルカルバモイル基又は保護されていてもよい、アミノ基、低級ア
 ルキルアミノ基、水酸基、カルボキシル基、カルバモイル基若しくは低級ア
 ルキルカルバモイル基を意味するか、又はハロゲン原子、シクロ低級アルキ

ル基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基、ジ低級アルキルカルバ
 モイルオキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ジ低級アルキルカルバモイ
 ル基及び $-\text{Ar}^{2p}$ で表される基並びに保護されていてもよい、アミノ基、低級
 アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルア
 ミノ基、(低級アルキルアミノ) スルホニルアミノ基、(ジ低級アルキルアミ
 ノ) スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、(低級アルキルカルバモイ
 ル) アミノ基、(ジ低級アルキルカルバモイル) アミノ基、水酸基、カルバモ
 イルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、カルボキシル基、カル
 バモイル基及び低級アルキルカルバモイル基からなる群より選ばれる置換基
 を有していてもよい低級アルキル基を意味する] で表される化合物と、一般
 式 [XVIII]

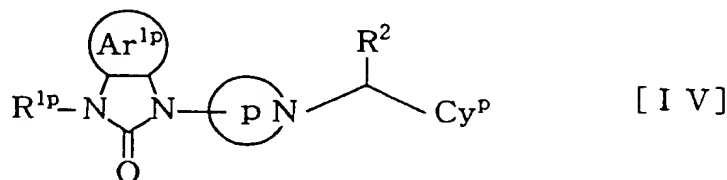


[式中、 Cy^p はハロゲン原子、低級アルキリデン基、低級アルケニル基、低級
 アルキニル基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基及び $-\text{R}^4$ で表さ
 れる基並びに保護されていてもよい、アミノ基及び低級アルキルアミノ基か
 らなる群より選ばれる置換基を有していてもよい炭素数3ないし20の1、2又
 は3環性脂肪族炭素環基を； L^1 は脱離基を；

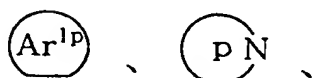


はハロゲン原子、低級アルキリデン基、低級アルケニル基、低級アルキニル
 基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニ
 ル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及び $-\text{R}^{3p}$ で表される基並びに保護され
 ていてもよい、アミノ基、低級アルキルアミノ基、水酸基、カルボキシル基、
 カルバモイル基及び低級アルキルカルバモイル基からなる群より選ばれる置
 換基を有していてもよい炭素数3ないし14の1又は2環性脂肪族含窒素複素
 環基を； R^2 は水素原子又は低級アルキル基を； R^{3p} はジ低級アルキルカルバモ
 イルオキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ジ低級アルキルカルバモイル

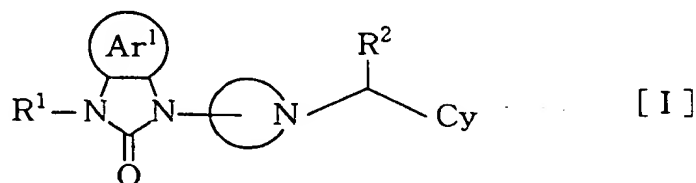
基、芳香族複素環基及び R^{5p} で表される基並びに保護されていてもよい、アミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、(低級アルキルアミノ) スルホニルアミノ基、(ジ低級アルキルアミノ) スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、(低級アルキルカルバモイル) アミノ基、(ジ低級アルキルカルバモイル) アミノ基、水酸基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、カルボキシ基、カルバモイル基及び低級アルキルカルバモイル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基を； R^4 は炭素数3ないし10のシクロアルキル基及び芳香族炭素又は複素環基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基を； R^{5p} は芳香族炭素又は複素環基を有していてもよい、保護されていてもよい低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基又は低級アルコキシ基を意味する] で表される化合物とを反応させ、一般式 [IV]



[式中、



Cy^p 、 R^{1p} 及び R^2 は前記の意味を有する] で表される化合物とし、必要に応じ保護基を除去することを特徴とする、一般式 [I]



[式中、



はハロゲン原子、低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基及びカルボキシ基からな

る群より選ばれる置換基を有していてもよい芳香族炭素又は複素環を； Ar^2 はハロゲン原子、低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基及びカルボキシ基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい芳香族炭素又は複素環基を；Cyは

5 ハロゲン原子、低級アルキリデン基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基及び $-R^4$ で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい炭素数3ないし20の1、2又は3環性脂肪族炭素環基を；



10 はハロゲン原子、低級アルキリデン基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及び

15 $-R^5$ で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい炭素数3ないし14の1又は2環性脂肪族含窒素複素環基を； R^1 は水素原子、低級アルケニル基、低級アルキニル基、シクロ低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基若しくはジ低級アルキルカルバモイル基を意味するか、又は

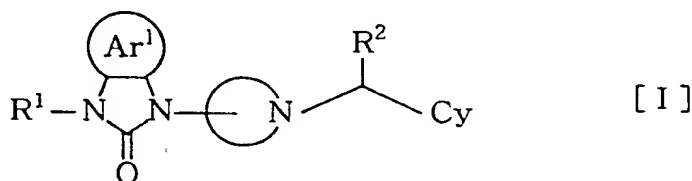
20 ハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、(低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、(ジ低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、(低級アルキルカルバモイル)アミノ基、(ジ低級アルキルカルバモイル)アミノ基、水酸基、低級アルコキシ基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及び $-Ar^2$ で表される基からなる群より選ばれる置換

25 基を有していてもよい低級アルキル基を； R^3 はアミノ基、低級アルキルスル

30

ホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、(低級アルキルアミノ) スルホ
 ニルアミノ基、(ジ低級アルキルアミノ) スルホニルアミノ基、カルバモイル
 アミノ基、(低級アルキルカルバモイル) アミノ基、(ジ低級アルキルカルバ
 モイル) アミノ基、水酸基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモ
 イルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、カルボキシル基、低
 級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、
 ジ低級アルキルカルバモイル基、芳香族複素環基及び R^5 で表される基から
 なる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基を； R^5 は芳香
 族炭素又は複素環基を有していてもよい、低級アルキルアミノ基、ジ低級ア
 ルキルアミノ基又は低級アルコキシ基を意味し、 R^2 及び R^4 は前記の意味を有
 する] で表される化合物、その塩又はエステルの製造法。

(17) 一般式 [I]



[式中、



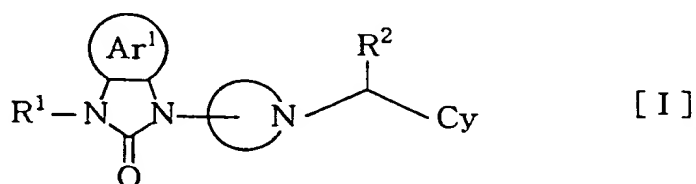
はハロゲン原子、低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低
 級アルキルアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基及びカルボキシル基からな
 る群より選ばれる置換基を有していてもよい芳香族炭素又は複素環を； Ar^2 は
 ハロゲン原子、低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級
 アルキルアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基及びカルボキシル基からなる
 群より選ばれる置換基を有していてもよい芳香族炭素又は複素環基を； Cy は
 ハロゲン原子、低級アルキリデン基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、
 アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキ
 シ基及び R^4 で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよ
 い炭素数3ないし20の1、2又は3環性脂肪族炭素環基を；



はハロゲン原子、低級アルキリデン基、低級アルケニル基、低級アルキニル
 基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、水酸基、低
 5 級アルコキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモ
 イル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及び
 $-R^3$ で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい炭素数
 3ないし14の1又は2環性脂肪族含窒素複素環基を； R^1 は水素原子、低級ア
 ルケニル基、低級アルキニル基、シクロ低級アルキル基、アミノ基、低級ア
 10 ルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基、カ
 ルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキ
 ルカルバモイル基若しくはジ低級アルキルカルバモイル基を意味するか、又
 はハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、
 ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホ
 15 ニルアミノ基、(低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、(ジ低級アルキ
 ルアミノ)スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、(低級アルキルカル
 バモイル)アミノ基、(ジ低級アルキルカルバモイル)アミノ基、水酸基、低
 級アルコキシ基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ
 基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、カルボキシル基、低級アルコキ
 シカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級ア
 20 ルキルカルバモイル基及び $-Ar^2$ で表される基からなる群より選ばれる置換
 基を有していてもよい低級アルキル基を； R^2 は水素原子又は低級アルキル基
 を； R^3 はアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルア
 ミノ基、(低級アルキルアミノ)スルホニルアミノ基、(ジ低級アルキルアミ
 25 ノ)スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、(低級アルキルカルバモイ
 ル)アミノ基、(ジ低級アルキルカルバモイル)アミノ基、水酸基、カルバモ
 イルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバ
 モイルオキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモ
 イル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、芳
 30 香族複素環基及び $-R^5$ で表される基からなる群より選ばれる置換基を有して

いてもよい低級アルキル基を； R^4 は炭素数3ないし10のシクロアルキル基及び芳香族炭素又は複素環基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基を； R^5 は芳香族炭素又は複素環基を有していてもよい、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基又は低級アルコキシ基を意味する]で表される化合物、その塩又はエステルを有効成分とするノシセプチン受容体拮抗薬。

(18) 一般式 [I]



[式中、



はハロゲン原子、低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基及びカルボキシル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい芳香族炭素又は複素環を； Ar^2 はハロゲン原子、低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基及びカルボキシル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい芳香族炭素又は複素環基を； Cy はハロゲン原子、低級アルキリデン基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基及び $-R^4$ で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい炭素数3ないし20の1、2又は3環性脂肪族炭素環基を；



はハロゲン原子、低級アルキリデン基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及び

— R^3 で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい炭素数3ないし14の1又は2環性脂肪族含窒素複素環基を； R^1 は水素原子、低級アルケニル基、低級アルキニル基、シクロ低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基若しくはジ低級アルキルカルバモイル基を意味するか、又はハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、(低級アルキルアミノ) スルホニルアミノ基、(ジ低級アルキルアミノ) スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、(低級アルキルカルバモイル) アミノ基、(ジ低級アルキルカルバモイル) アミノ基、水酸基、低級アルコキシ基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及び— Ar^2 で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基を； R^2 は水素原子又は低級アルキル基を； R^3 はアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、(低級アルキルアミノ) スルホニルアミノ基、(ジ低級アルキルアミノ) スルホニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、(低級アルキルカルバモイル) アミノ基、(ジ低級アルキルカルバモイル) アミノ基、水酸基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、芳香族複素環基及び— R^5 で表される基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基を； R^4 は炭素数3ないし10のシクロアルキル基及び芳香族炭素又は複素環基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基を； R^5 は芳香族炭素又は複素環基を有していてもよい、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基又は低級アルコキシ基を意味する]で表される化合物、その塩又はエステルを有効成分とする鎮痛薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬、モルヒネに代表される麻薬性

鎮痛薬依存性克服薬、鎮痛作用増強薬、抗肥満薬、脳機能改善薬、精神分裂症治療薬、パーキンソン病治療薬、舞蹈病治療薬、抗うつ薬、尿崩症治療薬、多尿症治療薬又は低血圧治療薬。

5

10

15

20

25

30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/02335

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁶ C07D401/04, 403/04, 453/06, A61K31/415, 435, 445

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁶ C07D401/04, 403/04, 453/06, A61K31/415, 435, 445

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO, 97/40035, A1 (NEUROSEARCH A/S), October 30, 1997 (30. 10. 97), EXAMPLE 5 & AU, 9723886, A	1, 2, 5, 6, 10, 11, 13-18
A	JP, 51-128974, A (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.), November 10, 1976 (10. 11. 76), Claims (Family: none)	1-18
A	JP, 53-2475, A (Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd.), January 11, 1978 (11. 01. 78), Claims (Family: none)	1-18

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
August 13, 1998 (13. 08. 98)Date of mailing of the international search report
August 25, 1998 (25. 08. 98)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/02335

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 51-13780, A (Janssen Pharmaceutica N.V.), February 3, 1976 (03. 02. 76), Claims & BE, 830403, A & NL, 7507368, A & DE, 2527261, A & NO, 7501735, A & SE, 7507026, A & DK, 7502819, A & FI, 7501462, A & FR, 2275210, A & US, 3989707, A & PT, 63934, A & ZA, 7503968, A & JP, 52-19672, A & JP, 52-83768, A & AT, 7504761, A & GB, 1505173, A & SU, 585811, A & IL, 47529, A & CS, 7503693, A & CA, 1053235, A & CH, 615173, A	1-18
A	JP, 48-18284, A (Sumitomo Chemical Co., Ltd.), March 7, 1973 (07. 03. 73), Claims & BE, 786155, A & NL, 7209646, A & DE, 2234332, A & FR, 2145640, A & GB, 1368012, A & CA, 977348, A & DE, 2265034, A & CH, 576466, A & US, 4080328, A	1-18
A	JP, 7-503240, A (H. Lundbeck A/S), April 6, 1995 (06. 04. 95), Claims & WO, 93/14758, A1 & ZA, 9300491, A & AU, 9334494, A & NO, 9402686, A & EP, 621781, A1 & CZ, 9401764, A & SK, 9400863, A	1-18

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁶ C 07 D 4 0 1 / 0 4, 4 0 3 / 0 4, 4 5 3 / 0 6, A 6 1 K 3 1 / 4 1 5, 4 3 5, 4 4 5

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁶ C 07 D 4 0 1 / 0 4, 4 0 3 / 0 4, 4 5 3 / 0 6, A 6 1 K 3 1 / 4 1 5, 4 3 5, 4 4 5

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CA, REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P, X	WO, 97/40035, A1 (NEUROSEARCH A/S), 30. 10 月. 1997 (30. 10. 97), EXAMPLE5& AU, 9723886, A	1, 2, 5, 6, 10, 11, 13- 18
A	JP, 51-128974, A (第一製薬株式会社), 10. 11 月. 1976 (10. 11. 76), 請求の範囲 (ファミリーな し)	1-18
A	JP, 53-2475, A (吉富製薬株式会社), 11. 1月. 1 978 (11. 01. 78), 請求の範囲 (ファミリーなし)	1-18

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

13. 08. 98

国際調査報告の発送日

25.08.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

印

4C

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3454

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	J P, 51-13780, A (ジャンセン・フアーマシユーチカ・ ナムローゼ・フエンノートシャツプ), 3. 2月. 1976 (0 3. 02. 76), 請求の範囲&BE, 830403, A& NL, 7507368, A&DE, 2527261, A& NO, 7501735, A&SE, 7507026, A& DK, 7502819, A&FI, 7501462, A& FR, 2275210, A&US, 3989707, A& PT, 63934, A&ZA, 7503968, A& J P, 52-19672, A&J P, 52-83768, A& AT, 7504761, A&GB, 1505173, A& SU, 585811, A&IL, 47529, A& CS, 7503693, A&CA, 1053235, A& CH, 615173, A	1-18
A	J P, 48-18284, A (住友化学工業株式会社), 7. 3 月. 1973 (07. 03. 73), 請求の範囲& BE, 786155, A&NL, 7209646, A& DE, 2234332, A&FR, 2145640, A& GB, 1368012, A&CA, 977348, A& DE, 2265034, A&CH, 576466, A& US, 4080328, A&	1-18
A	J P, 7-503240, A (ハー・ルンドベック・アクティーゼ ルスカブ), 6. 4月. 1995 (06. 04. 95), 請求の範 囲&WO, 93/14758, A1&ZA, 9300491, A& AU, 9334494, A&NO, 9402686, A& EP, 621781, A1&CZ, 9401764, A& SK, 9400863, A	1-18